

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ватазина Андрея Владимировича на диссертационную работу Исачкиной Алины Николаевны «Особенности регуляции микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на перитонеальном диализе», представленную в диссертационный совет Д 002.020.01 при Институте физиологии им. И.П.Павлова РАН на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01- «физиология» и 14.01.29 - «нефрология».

Актуальность темы диссертации

В конце двадцатого столетия международное сообщество столкнулось с эпидемией хронических неинфекционных заболеваний, среди которых хроническая болезнь почек (ХБП) имеет особое значение в связи с широким распространением и необходимостью применения дорогостоящей заместительной почечной терапии. При этом проблемы увеличения продолжительности и улучшения качества жизни являются приоритетными. Перитонеальный диализ, позволяя дольше сохранять остаточную функцию почек и имея целый ряд преимуществ перед гемодиализом, остается методом первого выбора заместительной почечной терапии при ХБП. Однако, продолжительность его использования, в большинстве случаев, ограничена 5 годами. Одной из причин, в результате которой возникает необходимость в прекращении лечения, является нарушение транспортных характеристик перитонеальной мембраны, поэтому вопросы сохранения транспортных характеристик брюшины являются крайне важными. В этой связи изучение механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном сосудистом русле (МЦР) пациентов с ХБП, а также параметров его оценки представляется крайне актуальным. Эта проблема остается слабо изученной, публикации с данными о кровотоке в микроциркуляторном русле у данной категории пациентов единичны.

Не менее важной задачей является разработка новых схем проведения перитонеального диализа, которые позволяют повысить качество жизни и улучшить социальную адаптацию пациентов, чему и посвящена представленная работа.

Таким образом, диссертационное исследование Исачкиной А.Н. является весьма актуальным и своевременным в области современной нефрологии.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы имеют существенное научно-практическое значение. Предложенный автором новый алгоритм проведения постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) позволяет максимально социально адаптировать пациентов с ХБП 5д стадии, а также дает клиницистам практический инструмент, с помощью которого возможен обоснованный выбор режима ПАПД. Автор доказывает, что при лечении пациентов с ХБП методом ПАПД в адаптированном режиме транспортные свойства брюшины и состояние микроциркуляторного русла не ухудшаются и пациенты получают адекватное лечение.

Чрезвычайно важным является и то, что впервые у пациентов с ХБП, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, в том числе и в новом адаптированном режиме, зарегистрированы данные о величинах кровотока в сосудах МЦР, кислородной сатурации крови, экстракции и скорости потребления кислорода тканями.

Впервые проведен анализ механизмов регуляции кровотока в микрососудистой сети кожи у пациентов с ХБП и рассчитаны величины миогенного, нейрогенного и эндотелий-зависимого компонентов сосудистого тонуса.

Особо следует отметить, что впервые проведен анализ содержания кардиотонических стероидов в плазме крови пациентов с ХБП, получающих лечение ПАПД, и показана роль маринобуфагенина в повышении миогенного тонуса сосудов МЦР.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Автор в качестве цели работы определил изучение параметров кровотока и особенностей регуляции сосудов МЦР у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом ПАПД, и разработал новый алгоритм проведения ПАПД с целью максимальной социальной адаптации пациентов.

Для решения задач, поставленных в данном исследовании, за период с 2007 по 2014 гг. было обследовано 90 пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии, получающих лечение ПАПД. Полученные в ходе исследования данные подвергнуты тщательной математической обработке современными методами статистики, что позволило автору выявить корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами и установить значимость целого ряда показателей. Данные обстоятельства позволяют говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Выводы диссертации отвечают на поставленные в исследовании задачи, закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют несомненное научное и практическое значение. Практические рекомендации аргументированы и могут быть использованы в работе диализных центров.

Личное участие автора на всех этапах исследования не вызывает сомнения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Структура диссертации традиционная. Диссертационная работа изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, перечня условных обозначений и приложений. Список литературы содержит 307 источников, в том числе 65

отечественных и 242 иностранных. Преобладают работы последних 5-10 лет. Текст диссертации иллюстрирован 21 таблицей и 21 рисунком.

Во введении автор представляет актуальность проблемы, а также четко обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

В первой главе, которая является обзором литературы, представлено современное состояние проблемы. Описаны принципы лечения хронической болезни почек, история развития методов ЗПТ.

Большая часть главы посвящена морфологии микрососудов кожи и регуляции кровотока. Обзор литературы полный, написан в критическом стиле, в нем логично и убедительно представлено обоснование необходимости исследования данной проблемы.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования, описана клиническая характеристика пациентов и подробно изложены методы исследования кровотока в сосудах микроциркуляторного русла с применением многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М. Особо следует отметить весьма редкую методику определения концентрации кардиотонических стероидов в плазме крови пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа. Для оценки параметров и анализа механизмов кровотока в сосудах микроциркуляторного русла тканей кисти автор использовала метод лазерной доплеровской флоуметрии. Метод достаточно сложный для интерпретации результатов, но вместе с тем, информативный и раскрывающий новые возможности для неинвазивного изучения микрокровотока. В целом, вторая глава диссертации дает полное представление и структуре выполненных исследований.

Третья глава посвящена изучению параметров кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с ХБП 5д стадии, получающих лечение ПАПД. Автором исследования установлено, что у пациентов с ХБП снижены перфузия тканей, кислородная сатурация крови и тканевой гематокрит. В процессе исследования были определены адаптационные

резервы системы микроциркуляции. Проведенные функциональные пробы позволили оценить реактивность сосудов МЦР у пациентов с ХБП. Показано, что у этих пациентов резерв кровотока в тканях с артериоло-венулярными анастомозами снижен на $17,7 \pm 2,86\%$ по сравнению с контролем. У них также снижен резерв нейромедиаторной регуляции микрососудистого русла. При проведении окклюзионной пробы автором показано увеличение времени полувосстановления кровотока, что является доказательством снижения реактивности микрососудов прекапиллярного уровня.

Четвертая глава посвящена регуляции микроциркуляторного кровотока у пациентов на ПАПД. В процессе обследования пациентов с ХБП выявлено значительное увеличение содержания в их плазме крови маринобуфагенина. Автор диссертации доказала зависимость величины диастолического артериального давления от концентрации маринобуфагенина и раскрыла механизм его действия, заключающийся в ингибировании Na/K-АТФазы на мембране сосудов МЦР. Также установлено, что у пациентов с ХБП развивается эндотелиальная дисфункция, одной из причин которой является возрастание концентрации фосфатов в плазме крови. Эндотелиальная дисфункция проявляется в снижении способности эндотелиальных клеток продуцировать NO. Помимо этого, у пациентов с ХБП обнаружено некоторое снижение чувствительности ГМК сосудов МЦР к NO.

В пятой главе представлены результаты изучения влияния режима перитонеального диализа на транспортные характеристики брюшины и адекватность диализа. Исследование основных показателей, характеризующих процесс перитонеального диализа, показало, что у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом в адаптированном режиме, транспортные свойства брюшины и состояние микроциркуляторного русла не ухудшаются, обеспечивается адекватность диализа. Автор полагает, что при использовании адаптированного режима перитонеального диализа снижается негативное воздействие на брюшину высоких концентраций глюкозы из-за большей по времени экспозиции диализного раствора в брюшной полости.

По форме излагаемого материала диссертация не имеет существенных замечаний. Работа написана четко, лаконичным языком.

В заключении автор суммирует полученные данные и дает сжатую оценку результатам исследования. Выводы, представленные в диссертации, отражают основные результаты проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отличаются конкретикой, четко сформулированы, имеют большое значение для нефрологов, занимающихся заместительной почечной терапией. Основные положения диссертации представлены в опубликованных работах и автореферате.

Вместе с тем сформулированные в работе семь выводов касаются решения одних и тех же задач и могли бы быть объединены. Указанное замечание не уменьшает ценность проведенного исследования и не влияет на общую положительную оценку диссертации. Принципиальных замечаний по выполненной диссертации нет.

В плане дискуссии хотелось бы уточнить некоторые моменты, а именно.

1. Что явилось основанием для выбора именно предложенного автором адаптированного режима перитонеального диализа?

2. Какие растворы были использованы при длительной экспозиции и в какой момент наступало выравнивание концентраций в крови и растворе?

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертационного исследования и полученные результаты достаточно полно отражены в 9 научных работах, в том числе в 5 журнальных статьях в центральной медицинской печати. Личный вклад соискателя в работах, опубликованных в соавторстве, заключался в сборе и анализе полученных данных, а также в написании работ.

Основные положения диссертационной работы представлены в виде докладов и обсуждены на Объединенной IX Северо-Западной нефрологической школе-семинаре «Актуальные вопросы нефрологии, диализа

и трансплантации: доступно о сложном» (Светлогорск, 2010 год), Международном симпозиуме "Современные аспекты заместительной почечной терапии" (Нетания, Израиль, 2011 год), 50 th Congress European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) (Istanbul, Turkey, 2013), XV научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней (терапия полиморбидного больного)» ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург, 2014 год), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург–Колтуши, 2015 год), 16th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD 2016) (Melbourne, Australia; 2016 год), VI Объединенной Московской научно-практической конференции, приуроченной к празднованию Всемирного дня почки- 2016 при поддержке Международного общества нефрологов (ISN) (Москва, 2016 год), конференции «Биология и фундаментальная медицина в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2016 год), VII Ежегодной Архангельской областной научно-практической конференции «Избранные вопросы нефрологии» (Архангельск, 2016 год)

Результаты исследования, методика адаптированного режима постоянного амбулаторного перитонеального диализа используются в практической работе в учреждениях здравоохранения: в отделении диализа ГБУ Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им.И.И.Джанелидзе, отделении амбулаторного диализа ФГБУ Санкт-Петербургского многопрофильного центра Минздрава России, в Медицинском центре «Эскулап» г. Калининграда.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Исачкиной А.Н. изложен на 23 страницах, в полной мере отражает содержание работы и основные положения диссертации, оформлен в соответствии с действующими требованиями.

Заключение

Таким образом, диссертация Исачкиной Алины Николаевны на тему: «Особенности регуляции микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на перитонеальном диализе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01- «физиология» и 14.01.29 - «нефрология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена задача определения нарушений микроциркуляции и внедрения адаптированного режима перитонеального диализа, что имеет существенное значение для физиологии и нефрологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация А.Н.Исачкиной соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор Исачкина Алина Николаевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – «физиология» и 14.01.29 – «нефрология».

Официальный оппонент,
д.м.н., профессор, руководитель отдела
трансплантологии, нефрологии и хирургической
гемокоррекции, заведующий кафедрой трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов
факультета усовершенствования врачей
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Почтовый адрес: 129110, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2, корпус 1
Телефон служебный: +7 (495) 684-54-53
E-mail: vatazin@yandex.ru
Сайт: <http://www.monikiweb.ru>

Дата

Подпись д.м.н. профессора Ватазина Андрея Владимировича заверяю

Подпись 
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь института
к.м.н. Куликов Д.А.



А.В. Ватазин