

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сигитовой Ольги Николаевны на диссертационную работу Кудряшова Сергея Игоревича «Роль цитокинов в хронизации гломерулонефрита», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.072.01 при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России», по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность выбранной для исследования С.И. Кудряшовым темы определяется тем, что показатели заболеваемости и смертности по гломерулярной патологии неуклонно растут во всем мире, в особенности за счет ее хронизации с последующим развитием почечной недостаточности, требующей в терминальной стадии применения дорогостоящих методов почечной заместительной терапии – гемодиализа и пересадки почки. В большинстве случаев гломерулонефрит имеет хроническое течение. Настороженность врача в отношении возможности трансформации острого гломерулонефрита в хроническое течение и своевременное принятие мер по предупреждению прогрессирования гломерулонефрита могут уменьшить хронизацию данного гломерулярного заболевания. Однако не известны информативные показатели раннего прогнозирования хронизации постинфекционного гломерулонефрита (ПИГН). В экспериментальных исследованиях установлено, что важным механизмом развития гломерулонефрита является иммунно-воспалительное повреждение клубочков, связанное с продукцией про- и противовоспалительных цитокинов. К настоящему времени не выяснена роль цитокинов в хронизации гломерулонефрита. Единичные данные по данной проблеме, известные из

литературных источников, противоречивы и не дают полной картины о роли цитокинов в иммунопатогенезе хронического гломерулонефрита. В связи с этим диссертационная работа С.И. Кудряшова, посвященная изучению роли цитокинов в хронизации гломерулонефрита, безусловно, актуальна и интересна для современной медицины.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна работы заключается в том, что ее результаты продемонстрировали на примере постинфекционного гломерулонефрита определяющее влияние уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов на характер течения гломерулонефрита. Получены данные об ассоциации острого течения постинфекционного гломерулонефрита с повышенной продукцией в дебюте заболевания провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF $\alpha$  и противовоспалительного цитокина IL-10. Недостаточная активация образования провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-17A на фоне повышенного уровня противовоспалительного цитокина IL-10 обуславливает хроническое течение заболевания. Получены новые данные о связи особенностей цитокинового профиля, выявленных у больных с хроническим течением постинфекционного гломерулонефрита в дебюте заболевания, с уменьшением содержания в периферической крови моноцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4.

Автором установлены клинико-эпидемиологические особенности постинфекционного гломерулонефрита у взрослых в Чувашской Республике. Обосновано преимущество использования нормализованных по мочевиному уровню креатинина показателей содержания в моче цитокинов для оценки цитокинового профиля у больных постинфекционным гломерулонефритом.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном клиническом материале. Автором проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических данных на основе

изучения амбулаторных карт и историй болезни больных постинфекционным гломерулонефритом, госпитализированных в 2007-2017гг. в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава России, а также обследованы 93 больных постинфекционным гломерулонефритом в дебюте заболевания, госпитализированных в нефрологическое отделение в 2012-2017гг. Диагноз постинфекционного гломерулонефрита выставлялся согласно критериям консенсуса для диагностики данного заболевания (наличие связи гломерулонефрита с инфекцией, с морфологическими изменениями в нефробиоптате по типу диффузного эндокапиллярного пролиферативного/экссудативного гломерулонефрита и с гипокомплементемией). Через 12 мес больные были обследованы повторно для установления исхода и характера течения постинфекционного гломерулонефрита. В результате отобраны 60 больных, распределенных в 2 группы по 30 человек в зависимости от характера течения заболевания – в группу больных с острым ПИГН и в группу с хроническим ПИГН. Проведено сравнительное изучение клинико-лабораторных, инструментальных, морфологических данных, а также – показателей цитокинового профиля и иммунного статуса больных данных групп. У 36 больных из 60 диагноз постинфекционного гломерулонефрита подтвержден в результате морфологического исследования нефробиоптата с применением методов световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. При выполнении работы были использованы современные информативные инструментальные и лабораторные методы исследования. Достаточное количество наблюдений, четкая постановка цели и задач исследования, глубокий анализ обширного фактического материала и использование современных методик статистической обработки позволяют считать результаты проведенных исследований научно достоверными.

### **Практическая значимость работы**

Практическая ценность работы состоит в том, что выявление зависимости характера течения постинфекционного гломерулонефрита от уровней продукции цитокинов в дебюте заболевания позволяет использовать исследование цитокинового профиля мочи для прогнозирования характера течения данной гломерулярной патологии. Автором продемонстрирована эффективность использования цитокинового индекса IL-1 $\beta$ /RAIL-1 $\beta$  для прогнозирования характера течения постинфекционного гломерулонефрита в дебюте заболевания.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом**

Диссертация изложена на 184 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 46 таблицами и 5 рисунками, написана в традиционном монографическом стиле, грамотно и аккуратно оформлена. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Библиографический список включает 230 источников – 20 отечественных авторов и 230 зарубежных.

Во введении автор раскрывает вопрос актуальности рассматриваемой проблемы, четко формулирует цель исследования и определяет 4 основные задачи.

В главе 1 описаны современные представления о патогенезе гломерулонефритов, об участии факторов врожденного и приобретенного иммунного ответа, цитокинов в гломерулярном повреждении. Отдельно выделены разделы, посвященные обсуждению известных к настоящему времени данных по изучению механизмов хронизации гломерулонефрита на примере постинфекционного гломерулонефрита и роли цитокинов в патогенезе постинфекционных гломерулонефритов острого и хронического течения.

В главе 2 описаны дизайн исследования, материалы и методы проведенного исследования.

В главах 3-4 подробно изложены результаты собственных исследований.

Проведенный диссертантом ретроспективный анализ катанамнестических данных у больных гломерулонефритом, госпитализированных в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии в 2007-2017гг., показал, что в 21,3% гломерулонефрит был ассоциирован с инфекционными факторами.

В результате анализа представленной клинической характеристики обследованных групп больных установлено, что развитие постинфекционного гломерулонефрита связано преимущественно с ОРВИ и/или с инфекцией рото-, носоглотки, с инфекциями кожи. У 34 % больных постинфекционным гломерулонефритом отмечается хроническое течение заболевания. У 90 % пациентов обнаружены лабораторные маркеры инфекций. У 37% больных постинфекционным гломерулонефритом не было определенных клинических симптомов гломерулонефрита, выявлялись лишь лабораторные признаки заболевания. Не выявлено различий в частоте встречаемости этиологических факторов и маркеров различных инфекций у больных постинфекционным гломерулонефритом в зависимости от характера течения. Чаще всего заболевание было ассоциировано с *S. aureus* (21,6%), *Str. haemolyticus-β* (18,3%), *E. coli* (7%), вирусами Эпштейна-Барр (10%), герпеса 6 типа (8%). Среди морфологических вариантов при остром и хроническом течении ПИГН преобладал диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН.

В главе 4 приведены результаты сравнительного изучения показателей цитокинового профиля, иммунного статуса у больных в группах с острым и хроническим постинфекционным гломерулонефритом. Представлены данные по изучению корреляционных связей уровней циркулирующих в крови цитокинов и показателей содержания цитокинов в моче со стандартными клинико-лабораторными показателями.

Полученные данные свидетельствуют о существенной роли особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов при остром и хроническом течении гломерулонефрита. Продемонстрированы провоспалительный и нефротоксический эффекты у провоспалительных цитокинов, в частности – у IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17A и TNF $\alpha$ .

Показано, что нормализованные по концентрации в моче креатинина мочевые уровни цитокинов являются наиболее информативными показателями при оценке цитокинового профиля у больных гломерулонефритом.

На основании полученных данных разработан лабораторный показатель (отношение уровня IL-1 $\beta$  к уровню RAIL-1 $\beta$ ) для раннего прогнозирования хронического течения гломерулонефрита.

Обсуждение полученных результатов подводит итоги выполненной работы. Автор проанализировал и сопоставил полученные результаты с данными литературных источников, выдвинул предположения, сделал собственные заключения. На основании полученных данных диссертант приходит к заключению, что хронизация постинфекционного гломерулонефрита связана с недостаточностью активации продукции провоспалительных цитокинов, обусловленной снижением содержания в периферической крови моноцитов, несущих рецепторы, распознающие инфекционные патогены – TLR2 и TLR4.

Диссертант раскрыл свои способности к аналитическому мышлению, к интерпретации полученных результатов и к умению обобщать полученные данные и делать выводы.

Литературные источники, представленные в библиографическом списке, соответствуют теме диссертации. Список литературы оформлен в соответствии с существующими требованиями.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами и полностью вытекают из содержания диссертационной работы. Практические рекомендации конкретны и содержат необходимые сведения для реализации выводов диссертации.

Работа не лишена ряда недостатков. Имеются технические и стилистические ошибки в тексте, в некоторых случаях некорректно использованы общепринятые нефрологические термины. Указанные недостатки не снижают общей высокой оценки представленной диссертации. Автореферат полностью отражает содержание работы, ее теоретические и практические аспекты.

По ходу изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Изучая этиологическую структуру постинфекционного гломерулонефрита, Вы не обратили внимание на связь данного заболевания с atopической патологией?
2. Как повлияет выявление у конкретного пациента маркера хронизации постинфекционного гломерулонефрита на тактику патогенетической терапии?
3. Была ли корреляционная связь между показателями цитокинового профиля больных и морфологическими особенностями гломерулонефрита?

### **Заключение**

Диссертационная работа С.И. Кудряшова «Роль цитокинов в хронизации гломерулонефрита», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.М. Карзаковой, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи — изучение роли цитокинов в механизмах хронизации гломерулонефрита с целью разработки эффективных методов прогнозирования хронического течения гломерулонефрита, имеющей существенное значение для внутренних болезней и клинической иммунологии.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

И. о. заведующего кафедрой общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

О.Н. Сигитова

Подпись доктора медицинских наук, профессора О.Н. Сигитовой заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент



О.Р. Радченко

24.04.2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
телефон: 8(843)236-06-52  
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru