

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Сакаевой Эльвиры Раисовны «Фенотипы острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни на соискание учёной степени кандидата медицинских наук**

### *Актуальность диссертационной работы*

Диссертационная работа Сакаевой Эльвиры Раисовны безусловно является актуальной. Она посвящена двум важным вопросам современной медицины: острому повреждению почек и новой коронавирусной инфекции 2019 года.

Острое повреждение почек – широко распространенное и чрезвычайно опасное состояние, с которым может столкнуться врач любой специальности. Отказ от понятия «острая почечная недостаточность» и переход к концептуальной модели острого повреждения почек – это не замена «старых» терминов на новые, а изменения самого подхода к данной проблеме, основанного на том, что даже незначительное транзиторное нарастание креатинина в сыворотке крови ассоциируется с резким увеличением летальности (А.В. Смирнов и соавт. 2009г). ОПП является самостоятельным фактором риска смертности. Смертность колеблется в большом диапазоне (28-90%), что зависит от этиологии, тяжести ОПП, характера основной и сопутствующей патологии (коморбидности), возраста пациентов и ряда других факторов. Ряду вышеизложенным факторам риска ОПП (этиология, возраст, коморбидность, уровень С-реактивного белка, расчетная осмолярность сыворотки крови, уровень D-димера) и посвящено диссертационное исследование. Вместе с тем большинство вопросов, касающихся диагностики и особенно ранней диагностики ОПП остаются малоизученными. Не установлена четко роль лекарственной терапии при развитии ОПП, и в частности на амбулаторном этапе лечения.

Новая коронавирусная инфекция 2019 года – мировая пандемия; заболевание с мультисистемным поражением и полиорганной недостаточностью в тяжелых случаях. Почки не являются исключением. Напротив, у многих пациентов течение Covid-19 осложняется ОПП. Частота ОПП у пациентов с Covid-19 варьирует от 0% до 56,9% случаев (Н.А. Томилина и соавт. 2021г). В современной литературе описаны возможные механизмы повреждения почек при Covid-19, в том числе и развития ОПП. Факторы же риска ОПП, в том числе корригируемые при Covid-19, влияющие на выживаемость и исходы практически не изучены. Учитывая, что заболеваемость коронавирусной инфекцией сохраняется, появляются новые штаммы вируса, актуальным является изучение фенотипов и механизмов острого повреждения почек при новой



коронавирусной инфекции. Для практического здравоохранения это очень важно: с целью ранней диагностики ОПП, уменьшения смертности пациентов с Covid-19, улучшения прогноза и своевременной профилактики ОПП. Вышеизложенным проблемам и посвящено диссертационное исследование Сакаевой Эльвиры Раисовны.

### ***Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность***

Автором установлена высокая частота развития ОПП на догоспитальном этапе лечения пациентов с Covid-19; впервые на основании исследования параметров – отношение азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр) и расчетной осмолярности сыворотки крови, получены новые данные о высокой частоте прerenального характера ОПП, высокой частоте дегидратации у пациентов с Covid-19; определены факторы риска развития внебольничного и внутрибольничного ОПП у пациентов с Covid-19. Установлены независимые предикторы развития внебольничного и внутрибольничного ОПП при коронавирусной инфекцией, что, безусловно, вносит вклад в понимание патогенеза поражения почек и позволяет применять эти знания при разработке мер профилактики развития ОПП. Обоснована целесообразность учёта наличия коморбидности, что при внедрении в реальную клиническую практику может способствовать улучшению прогноза и уменьшению смертности пациентов.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов современными методами исследования и использованием качественной статистической обработки.

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

***Цель исследования*** сформулирована четко, грамотно, она понятна для ученого и врача. Для достижения цели поставлены 3 конкретные задачи.

Дизайн исследования разработан согласно поставленным в работе цели и задачам, методы диагностики ОПП основаны на современных Российских клинических рекомендациях (2020г.) и иностранных KDIGO (2012г.). Covid-19 подтвержден положительными результатами лабораторных исследований на наличие РНК SARS-Cov-2 методом ПЦР [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)», версия 4].

Диссертация выполнена на достаточной выборке пациентов (329), позволяющей провести корректную статистическую обработку. Статистический анализ материалов проводился с использованием программ StatTech v.3.1.6 и программных пакетов Statistics, версия 12. Использование классического анализа и его современных моделей позволило четко получить достоверность полученных результатов и доказать достоверность выводов диссертации.

Полученные научные результаты полностью отвечают поставленной цели и задачам. Это позволило диссертанту представить на защиту 3 положения, которые аргументированно раскрыты и обобщены в выводах.

***Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования***

Результаты диссертационного исследования Сакаевой Эльвиры Раисовны безусловно имеют значимость для науки и практики.

Выявлено, что ОПП наблюдается у 21,28% пациентов с новой коронавирусной инфекцией, наличие ОПП в 3,67 раза повышает внутрибольничную летальность. ОПП у большинства пациентов развивается на догоспитальном этапе и у многих имеет преимущественно прerenальный характер, ассоциировано с дегидратацией. Для диагностики дегидратации предлагается определение показателей расчетной осмолярности сыворотки крови и отношение мочевины к креатинину крови, выполнимые в клинических условиях.

Автором выявлены независимые факторы развития ОПП на догоспитальном этапе (С-реактивный белок, расчетная осмолярность сыворотки крови, возраст и уровень Д-димера) и на стационарном (С-реактивный белок и возраст).

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений ряда лечебных учреждений г. Ульяновска.

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе подготовки студентов и ординаторов кафедры терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ульяновский государственный университет и могут быть использованы для слушателей факультета дополнительного профессионального образования.

***Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования***

Структура диссертационной работы общепринята, соответствует стандартам и требованиям ВАК. Текст изложен на 133 страницах компьютерного текста, включает 17 таблиц и 30 рисунков. Использовано 223 источника литературы, из них 64 работы отечественных авторов, 159 - зарубежных.

Диссертация построена по традиционному типу и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследований, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы.



Во введении обоснована актуальность, необходимость и научная ценность работы, определена цель исследования, для достижения которой чётко сформулированы задачи, определена теоретическая и практическая значимость работы. Изложены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

*В первой главе – «Обзор литературы» представлен всесторонний анализ современных литературных источников по теме исследования (223). Изложены современные сведения о патогенезе, клинико-лабораторных проявлениях, проблемах диагностики коронавирусной инфекции, острого повреждения почек при COVID-19. Учитывая многофакторность патогенеза поражения почек при коронавирусе SARS-CoV-2, автор диссертационной работы очень грамотно обозначил основные существующие на сегодняшний день нерешённые проблемы, прежде всего ранней диагностики ОПП. Обзор литературы большой, изложен на 28 страницах; с одной стороны, это может быть достоинством работы – проведен полный анализ литературных данных по изучаемой проблеме, с другой – должно быть умение четко и более сжато представлять научные данные, полученные другими исследователями. Тем не менее, он современен и изложен так, как представляет автор изучаемую проблему.*

*Вторая глава - «Материалы и методы исследования» отражает объем проведенных исследований и методические подходы, использованные в диссертационной работе. Работа основана на обследовании и лечении пациентов с подтвержденной путем обнаружения методом ПЦР РНК вируса COVID-19. Дизайн исследования был смоделирован с учётом цели и поставленных задач.*

Преимущество этой главы – богатый математический аппарат. Использовались методы описательной и сравнительной статистики: разнообразные коэффициенты корреляции, отношение шансов, многофакторный регрессионный метод, анализа ROC-кривых, индекс Юдена. Полученная в результате статистического анализа информация позволила автору получить достоверные и важные результаты для интерпретации данных. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

*Третья глава – «Результаты собственных исследований». Большая часть работы посвящена изучению фенотипов пациентов с коронавирусной инфекцией. Показано, что ОПП было диагностировано почти у четверти пациентов с COVID-19, из них более чем у 80% ОПП развивалось на догоспитальном этапе, т.е. превалировало внебольничное ОПП над внутрибольничным. При любом течении коронавирусной инфекции возможно развитие ОПП. Среди пациентов с ОПП у большинства (78,57%) развивалось ОПП 1*



стадии. Наличие ОПП у пациентов с COVID-19 значительно повышало летальность, особенно находящихся на ИВЛ. Показано и доказано, что индекс коморбидности Чарльсон, равный или превышающий 5 (высокое значение), является независимым фактором риска развития ОПП. В результате совместного включения всех параметров с  $p < 0,05$  в многофакторную регрессионную модель оказалось, что независимыми факторами риска развития внебольничного ОПП при COVID-19 являются расчётная осмолярность сыворотки крови ( $p < 0,001$ ), уровень С-реактивного белка ( $p < 0,001$ ) и возраст ( $p < 0,001$ ) ( $R^2 = 0,13$ ,  $F = 48,637$ ). Независимыми предикторами развития внутрибольничного ОПП у пациентов с COVID-19 являются С-реактивный белок ( $p < 0,0001$ ) и возраст ( $p = 0,01$ ) ( $R^2 = 0,102$ ;  $F = 18,5$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлено частое наличие дегидратации у больных с догоспитальным ОПП, что позволяет считать ее как причину преренального ОПП. Установлена связь между развитием ОПП с приёмом по поводу сопутствующих заболеваний фуросемида ( $p = 0,01$ ) и верошпирона ( $p = 0,002$ ). Понимание участия дегидратации в патогенезе преренального догоспитального ОПП предопределяет необходимость непрерывного мониторинга статуса гидратации на догоспитальном этапе больного с коронавирусной инфекцией и осмысленного, осторожного назначения диуретиков для лечения сопутствующих заболеваний Covid-19.

*Четвертая глава – «Обсуждение результатов».* Автор в аналитической форме обсуждает полученные результаты в свете данных отечественных и зарубежных научных исследований. Основываясь на предложенной автором величине отношения азота мочевины к креатинину сыворотки крови (превышающему 20) преимущественно был выявлен преренальный характер ОПП. *Это не совсем совпадает с полученными данными зарубежных коллег, но тем не менее это полученные собственные данные, которые автор четко обосновывает, используя данные литературы.* В соответствии с результатами диссертационного исследования 81,3% пациента имели признаки дегидратации. Автор выделяет все возможные причины дегидратации, включая лекарственную терапию. В этой связи были проанализированы лекарственные препараты, которые получали пациенты на догоспитальном этапе. Прослеживалась связь между дегидратацией и приемом диуретиков (фуросемида/торасемида) ( $p = 0,01$ ), верошпирона ( $p = 0,002$ ). Литературных данных о влиянии лекарственной терапии на развитие дегидратации на амбулаторном этапе при Covid-19 нет. Автор Сакаева Эльвира Раисовна получила и доказала это в своем исследовании.

*Таким образом обсуждение результатов собственных данных полное, но не всегда совпадает с данными мировой научной литературы, тем самым это*

*демонстрирует умение автора защищать свои результаты и доказывать достоверность результатов статистическими методами, что важно для науки.*

В заключении автор кратко излагает основное содержание работы и результаты выполненных им исследований, подводит итоги.

На основании результатов исследования сформулировано 5 выводов и 4 практических рекомендации. *Выводы* соответствуют поставленной цели, доказательно отражают решение обозначенных научных задач.

Практические рекомендации аргументированы и базируются на полученных в ходе диссертационного исследования результатах. Они понятны и легко выполнимы практическим врачом.

В целом диссертация Сакаевой Э.Р. имеет законченный вид, по содержанию соответствует научной специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» и заслуживает положительной оценки.

***Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати***

Основные положения диссертации опубликованы в 10 научных работах, в том числе 4 статьи включены в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференциях различного уровня: регионального, межрегионального, Всероссийского, что позволило ознакомиться с ними большому кругу практических врачей и научных работников.

***Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации***

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Оформление его соответствует требованиям государственного образца.

В процессе дискуссии прошу соискателя ответить на следующие вопросы:

1. На каком этапе и кто должен рассчитывать предлагаемые Вами показатели преренального характера ОПП (отношение азота мочевины крови к креатинину крови) и диагностики дегидратации (расчетная осмолярность сыворотки крови)? Ваше мнение и реальная клиническая практика?

2. В диссертации у больных с ОПП используются термины «протеинурия», «лейкоцитурия», «гематурия», но не приводятся количественные значения этих важных показателей мочевого синдрома. Почему? Мочевой синдром при инфекции Covid-19 интересен для практического врача при ОПП и без ОПП.



## Заключение

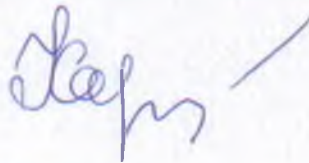
Таким образом, диссертационная работа Сакаевой Эльвиры Раисовны «Фенотипы острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», выполненная под руководством д.м.н., профессора Шутова Александра Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи в клинике внутренних болезней: раннее выявление острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также определение факторов риска развития внебольничного и внутрибольничного острого повреждения почек при Covid-19. Полученные данные позволяют своевременно разрабатывать стратегию профилактики развития ОПП.

Диссертация по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню, достоверности полученных результатов полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Сакаева Эльвира Раисовна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

### Официальный оппонент

Заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, e-mail: i.a.kazakova@yandex.ru доктор медицинских наук (по научной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни), профессор

«09» апреля 2024г.



Казакова Ирина Александровна

Подпись д.м.н., профессора И.А. Казаковой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинский наук, доцент



Лукина Светлана Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281  
E-mail: [rector@igma.udm.ru](mailto:rector@igma.udm.ru). Адрес официального сайта организации: <http://www.igma.ru>.