

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Сигитовой Ольги Николаевны, доктор медицинских наук (научная специальность 14.01.04 – Внутренние болезни), профессора, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 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 ИССЛЕДОВАНИЯ. Тема диссертационного исследования посвящена изучению одной из проблем коронавирусной пандемии - острому повреждению почек при COVID-19. Стоит отметить, что проведение исследования было начато практически сразу после объявления 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемии COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и продолжалось в течение 10 месяцев.

Медико-социальная значимость проведённого исследования существует и после окончания пандемии 5 мая 2023 года и определяется риском распространения новых штаммов вируса.

Существовавшая в доковидный период задача ранней диагностики ОПП актуальна и в период пандемии COVID-19. Более того, в настоящее время эффективных этиотропных зарегистрированных методов лечения ОПП при коронавирусной инфекции не существует, в связи с чем единственно верной стратегией являются меры по профилактике поражения почек. Факторы риска развития ОПП при COVID-19 изучены недостаточно, и касаются в основном тяжелых пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации, однако, учитывая клинические проявления инфекции можно предположить разные причины развития ОПП на догоспитальном и госпитальном этапах, что имеет принципиальное значение для профилактики этого тяжелого осложнения.

В связи с этим изучение в рамках диссертационного исследования фенотипов и факторов риска ОПП при COVID-19 не вызывает сомнения по своей значимости и актуальности.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ. Научная новизна

диссертационной работы не вызывает сомнений. В диссертационном исследовании автором проведён сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и медикаментозной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией с острым повреждением почек и без признаков острого повреждения почек в Ульяновской области за период 10 месяцев с апреля 2020 года.

Было продемонстрировано преобладание внебольничного ОПП над внутрибольничным, что является краеугольным камнем рекомендации уделять повышенное внимание проблеме догоспитального развития ОПП. Частота внебольничного ОПП составила 82,86%, среди которых на долю преренального ОПП приходится 27,59%. Автором дана характеристика тяжести течения заболевания у пациентов с поражением почек, подчёркивается высокий уровень летальности пациентов с острым повреждением почек. Так, внутригоспитальная летальность среди пациентов с COVID-19 и ОПП составила 12,86%, без ОПП - 3,86%, $p=0,005$. Автором диссертации использовалась расчетная осмолярность сыворотки крови для диагностики дегидратации. Установлена высокая частота дегидратации у больных с преренальным догоспитальным ОПП (81,25%). Показано, что прием петлевых диуретиков ($p=0,01$) и верошпирона ($p=0,002$) ассоциирован с дегидратацией на догоспитальном этапе.

Автором обнаружено, что факторами риска догоспитального ОПП являются расчётная осмолярность сыворотки крови ($p < 0,0001$), уровень С-реактивного белка ($p < 0,0001$), возраст ($p = 0,01$), Д-димер ($p=0,01$) ($R^2 = 0,25$; $F = 26,87$; $p < 0,0001$); а у пациентов с ОПП, развившимся в стационаре: С-реактивный белок ($p<0,0001$) и возраст ($p=0,01$) ($R^2 = 0,102$; $F = 18,5$; $p < 0,0001$). Таким образом, диссертационная работа демонстрирует, что пациенты с ОПП, развившимся на догоспитальном этапе, имеют факторы риска повреждения почек, отличные от факторов риска внутрибольничного ОПП. Это имеет практическую значимость для выявления групп повышенного риска с целью тщательного мониторингирования функции почек.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ. На основании полученных в диссертации результатов показана высокая частота острого повреждения почек при коронавирусной инфекции, повышение уровня летальности при наличии ОПП, а

также вклад внебольничного ОПП в структуру поражения почек при коронавирусной инфекции, при этом почти у четверти пациентов было прerenальное ОПП, что должно учитываться при ведении пациентов на догоспитальном этапе лечения.

Полученные в ходе проведённого исследования данные позволили автору оптимизировать подход к диагностике развившегося острого повреждения почек с помощью отношения АМК/Кр крови, вычисления расчётной осмолярности сыворотки крови, а также оптимизировать меры профилактики развития ОПП посредством выделения его факторов риска: расчётной осмолярности сыворотки крови, С-реактивного белка, возраста, Д-димера - для внебольничного ОПП; С-реактивного белка, возраста - для внутрибольничного ОПП. При этом показана простота вычисления расчётной осмолярности сыворотки крови по формуле Khuriija A., Krahn J. [2005] для оценки состояния дегидратации, что, с учётом особенностей клинического течения COVID-19, может являться весомым предиктивным фактором в развитии ОПП. Показана необходимость осторожного применения диуретиков пациентами с коронавирусной инфекцией ввиду доказанной связи с развитием внебольничного ОПП.

ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. Методологически исследование выполнено верно – в соответствии с действующими нормативными документами. Диагноз заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, устанавливался на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований, с обязательным подтверждением обнаружения РНК вируса методом ПЦР. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с актуальными Российскими клиническими рекомендациями по острому повреждению почек 2020 года. В исследование было включено 329 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, статистическая обработка данных которых была выполнена с помощью современных методов статистической обработки - программ Statistica версии 12, программы STATTECH. Таким образом, на основании достаточного количества материала исследования, адекватно использованных методов исследования, современных и применимых

методов статистической обработки, примененных методов доказательной медицины достоверность результатов работы не вызывает сомнения.

ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ДИССЕРТАЦИИ И СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ.

Диссертационная работа Сакаевой Э.Р. является завершенным научным исследованием, изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками и 17 таблицами. Структура диссертации представлена введением, обзором литературы, материалом и методами исследования, результатами собственных исследований, обсуждением полученных результатов, заключением, выводами, практическими рекомендациями, списком условных сокращений и списком литературы. Последний включает 223 источника, в том числе 64 работы отечественных авторов и 159 работ иностранных авторов.

Обзор литературы. Глобальное и стремительное распространение коронавирусной инфекции повлекло большое количество исследований и публикаций в научном мире в отечественных и зарубежных источниках, в диссертации Э.Р. Сакаевой весь тематический материал изложен лаконичным, понятным, доступным языком. Представлен анализ данных литературы по эпидемиологии, клиническим проявлениям, диагностике коронавирусной инфекции, проблемам определения, сложности классификации и диагностики острого повреждения почек. Подробно проанализирована раздел острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции, в котором раскрывается участие дегидратации в развитии острого повреждения почек.

Материал и методы исследования. Обследовано 329 пациентов, госпитализированных в ГУЗ «Центральная городская клиническая больница города Ульяновска» в период с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. с подтверждённым диагнозом COVID-19. Объём проведённых исследований вполне достаточен. Описаны методы обследования пациентов. В основу работы положены клинико-лабораторные исследования с углубленным изучением ряда параметров, в том числе расчётных. Полученные данные обработаны статистически грамотно. Методически и методологически работа выполнена корректно и не вызывает возражений. Все

вышеперечисленное достаточно, чтобы считать результаты диссертации достоверными и обоснованными.

Результаты собственных исследований. В главе представлены данные о частоте ОПП у пациентов с коронавирусной инфекцией, его влиянии на внутрибольничную летальность: показана высокая распространённость ОПП у пациентов с COVID-19 - 21,28%, увеличение при его наличии внутригоспитальной летальности. Представлены результаты изучения клинических вариантов острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции - фенотипы ОПП при COVID-19. Изучена распространенность прerenального ОПП среди пациентов с внебольничным и внутрибольничным ОПП: прerenальный характер ОПП имели 27,59% пациентов с внебольничным ОПП и только 8,33% пациентов с развившимся в стационаре ОПП, при этом доля пациентов с внебольничным ОПП преобладала, составив 82,86%, с внутрибольничным ОПП – 17,14%. Для диагностики дегидратации использовался простой и доступный в рутинной практике метод вычисления расчётной осмолярности сыворотки крови по уравнению Khajuria A. и Krahn J. [Khajuria A., J. Krahn J, 2005; Volkert D. et al., 2019], включенный в Европейские рекомендации. Анализируются факторы риска развития ОПП как при коронавирусной инфекции в целом, так при внебольничном и внутрибольничном ОПП. В заключительной части главы проанализирована медикаментозная терапия пациентов изучаемой когорты на догоспитальном этапе и во время госпитализации.

Обсуждение результатов. Проведен анализ результатов диссертации, собственные данные сопоставлены с данными литературы. Разъяснения к полученным результатам даны в полной мере, аргументировано, со ссылками на научные источники. Упоминаются по большей мере современные данные, однако есть ссылки и на более ранние исследования. Результаты исследования трактуются в том числе базируясь на патофизиологические механизмы развития процессов при новой коронавирусной инфекции.

В **Заключении** обозначены основные полученные в ходе данного диссертационного исследования результаты, подведены итоги.

Выводы соответствуют поставленной цели, отражают решение поставленных научных задач и кратко отражают всю суть проделанной работы.

Автореферат позволяет составить полное представление о работе, содержит практические рекомендации, в том числе для врачей общей практики.

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации Э.Р. Сакаевой было опубликовано 10 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных к публикации ВАК Российской Федерации. В опубликованных работах и материалах научно-практических конференций результаты диссертационного исследования отражаются полностью.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Исключали ли Вы вирусный васкулит сосудов почек с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита с полиурией как причину дегидратации?

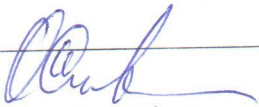
2. Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек и сахарный диабет и индекс коморбидности Чарлсона достоверно чаще были в группе пациентов с ОПП, в однофакторном регрессионном анализе выявлена достоверная связь этих заболеваний с ОПП, но по результатам многофакторного анализа они не вошли в факторы риска ОПП. В то же время в клинической практике мы наблюдаем более тяжелое течение и более неблагоприятные исходы у таких коморбидных пациентов. Как Вы это можете объяснить?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диссертация Сакаевой Эльвиры Раисовны «Фенотипы острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» решает важную задачу современной терапии – улучшение методов выявления острого повреждения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

По актуальности, методам и методике, объёму исследования, научной новизне, научной и практической значимости диссертационная работа 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 кандидатским диссертациям, а её автор,

Сакаева Эльвира Раисовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	
	Сигитова Ольга Николаевна

«3» апреля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49

тел: +7 (843) 236-06-52

e-mail: rector@kazan-gmu.ru

Подпись д.м.н. О.Н.Сигитовой удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

«Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор



 Мустафин Ильшат Ганиевич