

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

ВОЛГИНОЙ ГАЛИНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ

на диссертационную работу Магомедалиева Магомедали Омарасхабовича «Цистатин С в прогнозировании развития острого повреждения почек и летального исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) в объединенный диссертационный совет Д. 99.1.012.02 при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность исследования

Известно, что у пациентов с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, частота острого повреждения почек (ОПП) остается достаточно высокой, однако данные, представленные в литературе, весьма противоречивы показывают ОПП в диапазоне от 3,2 до 46% в целом стационаре и от 22 до 81% в отделениях реанимации.

Несмотря на очень ограниченную информацию о поражении почек при COVID-19, ОПП, по-видимому, представляет собой сложный процесс, обусловленный вирус-опосредованным повреждением, цитокиновым штормом, нарушением регуляции комплемента, гиперкоагуляцией и микроангиопатией, взаимодействующими с распространенными и известными факторами риска ОПП, при этом отметим, что данных о клинико-лабораторных характеристиках ОПП у пациентов с COVID-19 в современной клинической практике недостаточно.

COVID-19 охватывает целый спектр системных поражений, выходящих далеко за рамки одной только дыхательной недостаточности. Некоторые особенности этого заболевания, включая особенности течения ОПП, остаются малоизученными, а имеющиеся данные разнородными. Клинические проявления почечной дисфункции варьируют от изолированной протеинурии и гематурии до

ОПП с потребностью в заместительной почечной терапии. Известно, что развитие COVID-19-ассоциированного ОПП увеличивает летальность как в стационаре в целом, как и в реанимации отдельно. Достигая в отдельных случаях и 75%-80%.

Мы согласны с утверждением Магомедалиева М.О., что чем интенсивнее иммунная реакция, тем тяжелее протекает COVID-19, поэтому было бы полезно для клинической практики иметь доступный и надежный лабораторный биомаркер, позволяющий объективно оценить состояние больного и заблаговременно определить прогноз течения COVID-19.

В клинической практике о функциональных возможностях почек принято судить по сывороточной концентрации креатинина и по объему выделенной мочи, что иногда препятствует точной и своевременной диагностике ОПП. Недостатком сывороточного креатинина как маркера ОПП является позднее реагирование на снижение скорости клубочковой фильтрации или канальцевое повреждение, а также повышение только при повреждении более 50% нефронов. Недостаткам объема мочи являются гипердиагностика ОПП при дегидратации и невозможность оценки на основании однократного измерения, а также необходимость регулярного контроля.

Мы также согласны, с утверждением Магомедалиева М.О., что цистатин С (CysC) доказанный маркер не только для ранней диагностики, но и прогнозирования развития ОПП. Кроме того, на уровень CysC в крови и мочи влияет не только объем и характер поражения почек, но и другие факторы, такие как, например, системное воспаление характерное для тяжелого течения COVID-19. В то же время, патофизиологически ОПП при COVID-19 является одним из наиболее ранних проявлений ПОН.

В связи с этим диссертационное исследование, представленное к защите, направленное на изучение именно этих аспектов, безусловно, является своевременным и актуальным.

Целью исследования — улучшение диагностики и прогнозирования острого повреждения почек, прогнозирование вероятности развития летального исхода у

больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Задачи диссертационного исследования конкретны, их решение позволяет раскрыть цель, поставленную автором.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором изучена и обоснована ценность s-CysC для прогнозирования ОПП при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, и разработана методика ранней диагностики ОПП у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием s-CysC. Впервые в отечественной практике разработан и внедрен в клиническую практику способ оценки неблагоприятного исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, по уровню s-CysC. Впервые в мире разработан и внедрен в клиническую практику способ оценки неблагоприятного исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, по уровню u-CysC. Впервые в мире разработана методика прогнозирования летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием CysC.

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

Работа Магомедалиева М.О. выполнена на достаточном количестве материала (117 пациентов). Диагностику и лечение COVID-19 проводили согласно актуальным на момент лечения конкретного больного отечественным рекомендациям, а верификация и лечение ОПП — согласно практическим рекомендациям KDIGO, а также согласно общепринятым базисным критериям и с учетом особенностей конкретного больного.

Использованы современные методы статистической обработки результатов исследования с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics v. 23.0 и Statistica 12 с последующим анализом, включающим параметрические и непараметрические методы.

Для определения взаимосвязи s-CysC, u-CysC и неблагоприятного исхода (смерть) применялась многомерная регрессия Кокса. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования смерти, а также чувствительность и специфичность были определены с помощью ROC-кривой. Также посредством ROC-анализа были установлены пороговые оптимальные значения отсечки s-CysC и u-CysC для прогнозирования неблагоприятного исхода (смерти). Все указанные методы статистического анализа позволяют утверждать о полной достоверности представленных результатов.

Объем клинического материала и проанализированной информации достаточен для получения репрезентативных результатов, математической обработки данных и получения обоснованных выводов. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику

Бесспорная ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в изучении ценности цистатина С в прогнозировании развития острого повреждения почек и летального исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Полнота освещения результатов диссертации в печати и на научно- практических мероприятиях

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 20 научных работ, из них 8 статей — в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

Основные положения диссертации доложены на XI Международной конференции «Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» (г. Москва, 5–6 октября 2018 г.); на Юбилейной научно-практической конференции Филиала №3 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России «Шесть десятилетий на страже здоровья воинов и жителей Подмосковья» (Московская область, г. Одинцово, 24 ноября 2022 г.); на 5-ом Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (г. Санкт-Петербург, 11–13 мая 2023 г.).

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование Магомедалиева М.О. оформлено в традиционном стиле, изложено на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, характеристика больных и методы исследования, результаты и обсуждение собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка публикаций и полученных патентов, списка условных сокращений и списка литературы, который включает 135 источников (36 отечественных и 99 зарубежных). Работа иллюстрирована 6 рисунками, 10 таблицами и 1 формулой.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит 4 раздела. Первый посвящен описанию патофизиологических звеньев ОПП на фоне COVID-19. Автор подробно представляет современные данные о специфических и неспецифических механизмах повреждения почек при COVID-19 и акцентирует внимание на том, что профилактика ОПП является актуальной задачей, позволяющей улучшить результаты исхода и снизить летальность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Второй раздел, посвященный лабораторным прогностическим предикторам риска развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмониях тяжелого течения, обусловленных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), читается с большим интересом. Автор заключает, что цистатин С как сильнодействующий

внеклеточный ингибитор цистеиновых протеаз может быть использован в качестве диагностического и прогностического маркера повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, а также позволяет оценить степень активности иммунной системы организма пациента в ответ на инвазию коронавируса SARS-CoV-2.

В третьем разделе обзора показана связь цистатина С и коронавирусов. Проанализировав литературные данные, автор доказывает, что цистатин С оказывает ингибирующее действие на вирусы.

Четвертый раздел представляет собой критический анализ современных лабораторных методов исследования повреждения почек. Автор приходит к выводу, что панель биомаркеров нового поколения, представленных в реальной клинической практике, недостаточно широка, поэтому разработка и внедрение в повседневную практику новых маркеров позволит верифицировать повреждение почек на субклиническом уровне своего развития, различать структурные повреждения почек, верифицировать этиологию и своевременно реагировать на усугубление повреждения.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» дана общая характеристика исследования, описаны используемые в работе методы диагностики и лечения, методы лабораторных исследований, подробно представлены методы статистического анализа.

Главы 3 «Результаты исследования и их обсуждение» посвящена клинической, лабораторной и инструментальной характеристике ОПП при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19. Полученные автором результаты свидетельствуют о более выраженном системном воспалении у больных в группе с ОПП, а также демонстрируют возможную связь между системным воспалением и развитием ОПП при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19.

Также автор представил оценку прогностической значимости цистатина С как раннего диагностическо-прогностического предиктора риска развития острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой

коронавирусной инфекцией (COVID-19), и пришел к выводу, что модели s-CysC в день и за 1 день до развития ОПП показали себя как высокоинформативные предикторы COVID-19-ассоциированного ОПП, а модель за 2 дня до развития ОПП — информативным предиктором COVID-19-ассоциированного ОПП, при оптимальных пороговых значениях 1,67 мг/л, 1,69 мг/л и 1,79 мг/л соответственно. Логистическая регрессия модели u-CysC для прогнозирования развития ОПП продемонстрировала свою незначимость качестве предиктора развития ОПП. Отмечу, что публикации, посвященные изучению динамики u-CysC при COVID-19, в настоящее время отсутствуют.

Автор обосновывает целесообразность включения s-CysC в рутинный лабораторный спектр для больных с COVID-19, особенно при его тяжелых и крайне тяжелых клинических формах, поскольку верификация нарушений функций почек еще на субклиническом уровне развития позволит профилактировать прогрессирование почечной травмы путем внесения корректив в терапию основного заболевания и инициирования нефропротективной терапии.

При определении информативности исходных лабораторных показателей для прогнозирования неблагоприятного госпитального исхода (смерти) у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), автор установил, с увеличением возраста пациента повышается риск развития неблагоприятного исхода (смерти) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19. Важным результатом, на наш взгляд, является выявленная несостоятельность сывороточного креатинина как маркера прогнозирования неблагоприятного исхода (смерти) пациента. Кроме того, автор пришел к выводу, что широко используемые в современной клинической практике показатели, такие как общий белок, лейкоциты, лимфоциты, D-димер и тромбоциты, не могут использоваться в качестве предикторов неблагоприятного исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19.

В ходе исследования было показано, что s-CysC и u-CysC являются значимыми предикторами развития неблагоприятного исхода (смерти) у пациентов

с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Автор подробно описывает этапы разработки методики ранней диагностики ОПП и методики прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С. Отметим, что эти методики являются новаторскими и не имеют аналогов как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

В заключении диссертантом суммированы, обобщены и обсуждены все результаты исследования, обоснованы выводы и положения, выносимые на защиту.

Выводы, которые делает диссертант, логично завершают обсуждение результатов, полностью отражают суть проделанной работы, соответствуют поставленным задачам и позволяют достичь цели исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Магомедалиева М.О. соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации к объему и форме, полностью отражает материалы и полученные результаты, изложенные в диссертации.

Личное участие автора в проведении исследования

Магомедалиевым М.О. совместно с научным руководителем была определена тема данного исследования. Самостоятельно диссертантом проведен подбор и анализ данных отечественной и зарубежной научной медицинской литературы по изучаемой проблеме. Соискателем самостоятельно проводилось клиническое обследование и наблюдение пациентов, включенных в исследование, сформированы группы исследования, проведен проспективный анализ медицинских карт, создана клиничко-лабораторная электронная база больных, а также выполнена статистическая обработка и анализ результатов, написана и оформлена в полном объеме диссертационная работа.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако позволю себе задать следующие вопросы:

1. Какие факторы, связанные со СКФ, влияют и какие не влияют на уровень Цистатина С?
2. В каких ситуациях следует определять уровень Цистатина С в клинической практике?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не снижают достоинств представленной к защите работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Магомедалиева Магомедали Омарасхабовича на тему «Цистатин С в прогнозировании развития острого повреждения почек и летального исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией», выполненная под научным руководством кандидата медицинских наук, доцента Корабельникова Даниила Ивановича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение такой актуальной научной задачи, как изучение диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего предиктора риска развития ОПП и летального исхода при пневмониях, ассоциированных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. №62), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Магомедалиев Магомедали Омарасхабович заслуживает

присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор (14.01.05 (3.1.18.) Внутренние болезни),
профессор кафедры нефрологии ФДПО
ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Волгина Галина Владимировна

Подпись:

 Г. В. Волгина

Дата «16» января 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Волгиной Галины Владимировны заверяю.

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный
врач Российской Федерации, заслуженный работник высшей школы Российской
Федерации, доктор медицинских наук, профессор


Васюк Ю.А.

Дата «20» января 2025 г.

Адрес: 127006, Российская Федерация, г. Москва, ул. Долгоруковская, дом 4
Тел.: +7 (495) 609-67-00

Официальный сайт: <https://rosunimed.ru/>