

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 28.10.2024 г. № 9

О присуждении Ключковой Наталии Николаевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3-5Д стадий в исходе диабетической нефропатии» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни принята к защите 27.06.2024 протокол № 8 диссертационным советом 21.2.058.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №160/нк от 01.04.2014 г.), адрес 117513, Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6.

Соискатель Ключкова Наталия Николаевна, 1978 года рождения, в 2001 году окончила Медицинский институт Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации (с 2020 по 2024 г.) Ключкова Наталия Николаевна являлась соискателем на кафедре общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, работала и

продолжает работать в должности старшего лаборанта на кафедре общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Лысенко Марьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы “Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы”, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии – дал положительный отзыв на диссертацию. Отзыв содержит вопросы, на которые в ходе заседания

были даны полные ответы. Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не уменьшают значимость работы.

Кочетков Алексей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации – дал положительный отзыв на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», в своем положительном заключении, подписанном Зулькарнаевым Алексеем Батыргараевичем, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником хирургического отделения трансплантологии почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», город Москва, и утвержденном Какориной Екатериной Петровной, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по науке и международным связям Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» указала, что диссертационная работа Ключковой Наталии Николаевны «Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3-5Д стадий в исходе диабетической нефропатии», выполненная под руководством доктора медицинских наук Лысенко Марьяны Анатольевны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой сформулировано и обосновано решение актуальной научной

задачи по изучению независимых предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3 стадии, 4-5 стадии и 5Д стадии, получающих лечение программным гемодиализом, на их основе предложены математические модели расчета риска. Также определены факторы риска развития потребности в инициации гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии, проведена комплексная оценка причин летальных исходов среди изучаемой когорты.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Ключковой Наталии Николаевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Анциферов Михаил Борисович и кандидат медицинских наук Кочетков Алексей Иванович высококвалифицированные специалисты, известные своими работами по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» известен своими исследованиями и публикациями по теме диссертации и дал своё согласие.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Публикации освещают вопросы прогнозирования течения и исходов COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и различными стадиями хронической болезни почек, в том числе у пациентов, получающих в качестве заместительной почечной терапии лечение программным гемодиализом.

Создание базы, статистический анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 4,9 печатных листа и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная в системе «Антиплагиат», составляет 99,36 %.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Ключкова, Н. Н. Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов хронической болезнью почек 3 стадии и сахарным диабетом 2 типа / Н. Н. Ключкова, М. А. Лысенко, Е. М. Зелтынь-Абрамов [и др.] // Нефрология. – 2023. – Т. 27, № 4. – С. 64–77.

2. Ключкова, Н. Н. COVID-19 у пациентов с поздними стадиями диабетической болезни почек: потребность в гемодиализе *denovo* как один из предикторов неблагоприятного исхода / Н. Н. Ключкова, М. А. Лысенко, Е. М. Зелтынь-Абрамов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 57–75.

3. Ключкова, Н.Н. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек / Е. М. Зелтынь-Абрамов, М. А. Лысенко, Н. Ф. Фролова, Н.Н.Ключкова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 1, № 24. – С. 7–31.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Нагибиной Маргариты Васильевны – доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Мкртчян Виолетты Рафаэлевны – доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом пограничных расстройств у лиц с заболеваниями центральной нервной системы и старческого возраста Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно – практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Отзывы на автореферат положительные, высоко оценивают значимость проведенного диссертационного исследования, его актуальность, научную новизну, достоверность полученных результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

проведено комплексное обследование 3 групп пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек в исходе диабетической нефропатии (пациенты с хронической болезнью почек 3 стадии, 4–5 стадии, 5Д стадии (на лечении программным гемодиализом) с определением предикторов неблагоприятного исхода и причин летальности

разработаны прогностические модели, позволяющие определить вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек 3 стадии, 4–5 стадии, 5Д стадии (получающих в качестве заместительной почечной терапии лечение программным гемодиализом)

оценена 55-дневная кумулятивная выживаемость среди пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек 3 стадии и

4–5 стадии с инициацией гемодиализа в процессе госпитализации и без инициации гемодиализа, и группы пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, находящихся на лечении программным гемодиализом.

рассмотрена прогностическая значимость инициации гемодиализа в рамках госпитализации у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа хронической болезнью почек 4–5 стадии

определены независимые факторы риска инициации гемодиализа в процессе госпитализации у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 4–5 стадии

введено новое понятие – гемодиализ *de novo* – отражающий необходимость инициации гемодиализа, независимо от причин и сроков, приведших к этой необходимости, в том числе в сроки более 7 дней от момента госпитализации

Теоретическая значимость исследования определяется тем, что:

1. На основании комплексного анализа исходных данных в момент госпитализации пациентов

- построено уравнение логистической регрессии риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3 стадии, включающее следующие независимые предикторы: $\text{News2} \geq 5$ баллов, 3–4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, уровень гликемии натощак (на следующее утро после госпитализации) ≥ 10 ммоль/л, уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л, протеинурия ≥ 1 г/л

- построено уравнение логистической регрессии риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 4–5 стадий, включающее следующие независимые предикторы: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 10 баллов, $\text{News2} \geq 5$ баллов, 3–4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, уровень гликемии натощак (на следующее утро после госпитализации) ≥ 10 ммоль/л, уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л

- построено уравнение логистической регрессии риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 5Д стадии, включающее следующие независимые предикторы: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 10 баллов, 3–4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (на следующее утро после госпитализации), уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л

- определены независимые предикторы инициации гемодиализа у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 4–5 стадии: News2 ≥ 5 баллов; повышение АД более 140 мм рт ст; рСКФ ≤ 20 мл/мин/1,73 м², уровень гликемии натощак (на следующее утро после госпитализации) ≥ 10 ммоль/л, уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л

2. В результате анализа причин летальных исходов в группах наблюдения

- установлено, что кардиоваскулярные события и катетер-ассоциированные инфекционные осложнения вносят значительный вклад в структуру летальности общей когорты наблюдения

- выявлено, что показатели летальности пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3 стадии и 4–5 стадии без инициации гемодиализа в процессе госпитализации сопоставимы; наиболее высокая цифра летальности выявлена среди группы пациентов с хронической болезнью почек 4–5 стадий, которым был инициирован гемодиализ, что определило интегрально высокую цифру летальности группы пациентов с хронической болезнью почек 4–5 стадий в целом, и сопоставимость этого показателя с летальностью группы пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии.

3. В результате анализа прогностической значимости инициации гемодиализа в ходе госпитализации

- доказано, что инициация гемодиализа по всем причинам в рамках госпитализации у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 4–5 стадии ассоциирована с увеличением риска летального исхода

- выявлено, что экстренная инициация заместительной почечной терапии у пациентов с хронической болезнью почек 4–5 стадии приводит к высокой летальности вследствие фатальной реализации сердечно-сосудистых и инфекционных гемодиализ-ассоциированных рисков

Разработанные математические модели внедрены в практику работы нефрологических, эндокринологического отделений и отделения реанимации и интенсивной терапии для лечения пациентов с заболеваниями почек ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Также результаты исследования используются для обучения врачей и студентов на кафедре общей терапии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, что подтверждает практическую значимость полученных результатов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование выполнено на репрезентативной выборке достаточного объема, включающей 210 пациентов; для лабораторной и инструментальной оценки использовано сертифицированное современное оборудование; использованы общепринятые методики сбора и обработки информации (формирование и анализ базы данных); статистическая обработка проведена с использованием программного софта «Statistica 13.3».

Личный вклад соискателя состоит в полноценном участии на всех этапах проведения исследования. Автором разработан дизайн исследования, проанализирована литература по теме диссертации, определена методология исследования, проведен анализ полученных данных, статистическая обработка и написание всех глав диссертации. Автором написаны статьи по теме диссертации, а также подготовлены доклады, с которыми она выступала на международных конференциях.

Основные положения работы доложены на конференциях World Congress of Nephrology (WCN) 2021 April 15-19 (Québec, Canada), The 59th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (ERA-EDTA) 2022 May 19-22 (Paris, France), World Congress of Nephrology (WCN) 2023 March 30-April 2 (Bangkok, Thailand), The 59th European Renal Association –

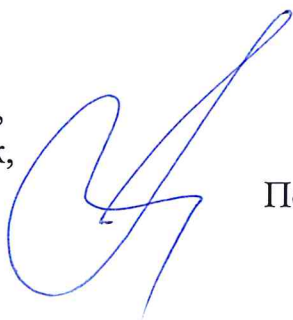
European Dialysis and Transplant Association Congress (ERA-EDTA) 2023 June 15-18 (Milan, Italy).

Диссертационная работа Ключковой Наталии Николаевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г.) В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

На заседании 28 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Ключковой Наталии Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич

29.10.2024 г.

