

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Кочеткова Алексея Ивановича

на диссертационную работу

Клочковой Наталии Николаевны «Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3-5Д стадий в исходе диабетической нефропатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.

Внутренние болезни

Актуальность темы диссертации

Диабетическая нефропатия занимает первое место среди причин развития диализпотребной стадии хронической болезни почек (ХБП). Широкая распространенность сахарного диабета и ХБП в популяции взрослого населения планеты привела к объявлению Всемирной Организацией здравоохранения этих заболеваний глобальными неинфекционными эпидемиями XXI века. Общеизвестны и не вызывают сомнений уязвимость пациентов с этими заболеваниями в отношении неблагоприятного течения и прогноза интеркуррентных вирусных инфекций, таких как птичий и свиной грипп H1N1, SARS, MERS. Не стала исключением и новая коронавирусная инфекция, приведшая к пандемии и ставшая беспрецедентным вызовом мировому медицинскому сообществу.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и ХБП формируют группы высокого риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции. Высокий

уровень летальности, широкая распространенность сахарного диабета 2 типа и диабетической болезни почек у пациентов с COVID-19 определяют необходимость выявления предикторов неблагоприятного исхода.

Особенностью групп наблюдения пациентов, вошедших в диссертационное исследование, стала их высокая уязвимость в отношении неблагоприятного течения COVID-19 в силу того, что это пациенты старших возрастных групп, с высоким бременем полиморбидности (особенно в аспекте сердечно-сосудистых заболеваний) и исходно напряженным воспалительным ответом.

С учетом вышесказанного диссертационное исследование Ключковой Наталии Николаевны является весьма актуальным, поскольку определение предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с ХБП в условиях сопутствующего сахарного диабета 2 типа может позволить оптимизировать как лечебные, так и профилактические стратегии и будет способствовать улучшению общего прогноза заболевания.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе Ключковой Н.Н. отличает научная новизна.

Впервые в рамках исследования выделены независимые предикторы летального исхода и выполнено комплексное математическое моделирование прогноза исходов COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП различных стадий в исходе диабетической нефропатии.

Выделены независимые предикторы инициации диализа среди пациентов с ХБП 4–5 стадий и проанализирована прогностическая значимость факта данного события.

Проведен анализ причин, приведших к летальным исходам среди пациентов в группах с различными стадиями ХБП. Полученные данные позволили

экстраполировать классические представления о структуре летальности на группы пациентов с ХБП 3-5Д стадии. Впервые проведен сравнительный анализ структуры летальности пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии ХБП, включая стадию 5Д.

Следует отметить, что в группе больных с ХБП 4-5 стадий автором продемонстрирована широкая распространенность катетер-ассоциированных инфекций кровотока среди умерших пациентов, что может явиться предметом дальнейших более узконаправленных исследований.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в работе Ключковой Наталии Николаевны, не вызывает сомнений. В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на выявление предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП 3–5Д стадий в исходе диабетической нефропатии.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, имеют высокую степень обоснованности и достоверности, основаны на анализе данных современной литературы, достаточном объеме клинического материала (в исследование включено 210 пациентов), тщательном анализе полученных результатов исследования. Работа выполнена с использованием современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования пациентов. Полученные данные проанализированы при помощи современных методов статистического анализа.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические

рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования, базируются на полученных результатах и логически обоснованных взаимосвязях.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» (протокол № 2 от 27 февраля 2024 г.).

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).

Научная и практическая значимость

Значимым является возможность использования результатов исследования практикующими врачами. Научные выводы, полученные диссертантом, могут служить базой для дальнейших исследований, раскрывающих прогностическую значимость сочетания ХБП и сахарного диабета 2 типа в условиях COVID-19, а также использоваться при изучении патогенеза развития ассоциированных неблагоприятных событий и возможных методов их своевременного купирования и профилактики.

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации дополняют рекомендации по ведению пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ХБП 3-5Д стадий и успешно использованы в работе нефрологических, эндокринологического и реанимационного отделений ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, имеется 4 публикации в зарубежных журналах.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Клочковой Н.Н. изложена по классической схеме, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, приложение. Работа напечатана на 159 страницах, содержит 48 рисунков и 7 таблиц. Список использованной литературы включает 217 источников, из них 26 отечественных и 191 зарубежных.

Введение содержит информацию об актуальности исследования, его цели и задачах. В главе четко сформулирована научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость, отражены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, внедрения результатов работы в практику. Указан личный вклад автора, количество публикаций по теме диссертации.

Обзор литературы последовательно изложен на 34 страницах. Текст написан хорошим литературным языком. Основные утверждения основаны на результатах современных научных исследований. Эпидемиологические данные

по COVID-19, сахарному диабету и хронической болезни почек в России и мире взяты из официальных регистров. Описаны особенности течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП продвинутых стадий, в том числе у пациентов, получающих в качестве заместительной почечной терапии лечение программным гемодиализом. Обозначены общепопуляционные факторы риска тяжелого течения COVID-19, и значимость этих факторов для групп исследуемой когорты наблюдения.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно представлен дизайн исследования, четко определены критерии включения в исследование и исключения из него. Определены конечные и промежуточные точки исследования. Дана характеристика пациентов общей когорты наблюдения, а также результаты сравнительного анализа основных групп наблюдения, стратифицированных по стадиям ХБП – группы с ХБП 3 стадии, ХБП 4-5 стадий и ХБП 5Д стадии. Подробно описаны методы исследования. Статистический анализ данных проведен на базе современного программного обеспечения «Statistica 13.3».

Главы 3 и 4 отражают результаты собственного исследования по прогнозированию течения COVID-19 у пациентов с ХБП 3 стадии, 4-5 и 5Д стадий. Представлены результаты показателей госпитальной летальности в каждой их исследуемых групп, проанализированы демографические, клинические, инструментальные и лабораторные показатели. Проведен сравнительный анализ в исследуемых группах в зависимости от достижения конечных точек исследования. Проведен ROC-анализ для расчета предельных точек исследуемых признаков. С учетом данных однофакторного анализа-расчета отношения шансов для факторов риска- проведен многофакторный анализ и построены математические модели риска наступления неблагоприятного исхода у пациентов в каждой из трёх групп наблюдения.

Глава 5 «Анализ прогностической значимости инициации гемодиализа у пациентов с ХБП 3 и 4-5 стадии» содержит результаты последовательного анализа факторов риска достижения промежуточной точки исследования- инициации гемодиализа во время госпитализации- а также оценку 55-дневной выживаемости пациентов с учетом данного фактора риска.

Глава 6 содержит результаты сравнительного анализа причин летальных исходов в исследуемой когорте наблюдения.

Глава 7 состоит из обсуждения результатов исследования. Автором подтверждается значение для неблагоприятного течения COVID-19 таких факторов риска, как высокий индекс коморбидности Charlson, тяжелое поражение легких по данным компьютерной томографии, значение шкалы NEWS2, исходная гипергликемия и гипоальбуминемия, а для группы пациентов с ХБП 3 стадии еще и протеинурия.

Автор резюмирует, что высокие показатели летальности в исследуемой когорте пациентов определены выборкой и наличием выявленных независимых предикторов риска неблагоприятного течения COVID-19. В обсуждении структуры летальности обозначено, что кардиоваскулярные события занимают более трети случаев среди причин летальных исходов и доля их возрастает по мере нарастания стадии ХБП. Автор подчёркивает, что ассоциированные с бактериальными осложнениями события, особенно среди пациентов, кому был иницирован гемодиализ в процессе госпитализации, требуют дальнейшего изучения.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Обращает на себя внимание завершенность исследования с решением задач в полном объеме на высоком научно-методическом уровне, а также комплексный подход к проведению исследования.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам, логически вытекают из анализа полученных результатов. Практические рекомендации четко сформулированы и применимы в клинической практике.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Обращаю на себя внимания единичные погрешности в форматировании текста и орфографические и пунктуационные неточности, что не влияет на высокий уровень научно-практической значимости, достоверности и обоснованности полученных результатов диссертационного исследования, которое всецело соответствует критериям законченной научно-квалификационной работы.

Заключение

Таким образом, 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», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Лысенко Марьяны Анатольевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – выявление предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью 3–5Д стадий в исходе диабетической нефропатии, что может использоваться для прогнозирования возможных осложнений, выделения групп риска пациентов по данным событиям с их особым мониторингом и специализированной маршрутизацией в условиях стационара и имеет важное значение для клинической медицины.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Клочковой Наталии Николаевны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 в действующей редакции (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор – Клочкова Наталия Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Оппонент

кандидат медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология,
доцент, доцент кафедры терапии и
полиморбидной патологии имени

академика М.С. Вовси

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

А.И. Кочетков

Подпись к.м.н., доцента, доцента кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси Кочеткова А.И. заверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., профессор

02.10.2024 г.



Т.А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 тел. 8 (495) 680-05-99, e-mail: rmaro@rmaro.ru