

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Прохорович Елены Адамовны на диссертационную работу Джексембекова Алдара Габитовича на тему: «Особенности почечного повреждения у больных COVID-19, осложненной вирусной пневмонией на фоне сопутствующей патологии и фармакотерапии», на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни.

Актуальность избранной темы

По состоянию на середину августа 2020 года, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports, 2020) [<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports>], во всем мире зарегистрировано более 21 миллиона подтверждённых случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19), число летальных исходов превысило 750 тысяч. Первоначально заболевание рассматривалось преимущественно как респираторная инфекция, при которой ведущим механизмом летальности выступает прогрессирующая дыхательная недостаточность [W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, 2020]. Однако накопленные данные убедительно свидетельствуют, что COVID-19 представляет собой мультисистемное заболевание с широким спектром клинических проявлений и поражением различных органов и систем [V. Thakur, R.K. Ratho, P. Kumar, 2021].

Одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений COVID-19 является острое повреждение почек (ОПП), характеризующееся значительной вариабельностью частоты выявления и исходов заболевания. Согласно данным литературы, частота регистрации ОПП у пациентов с COVID-19 варьирует в широких пределах, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов и факторов риска [L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha, 2021; S.Y. Robbins-Juarez, L. Qian, K.L. King, 2020; U. Zahid, P. Ramachandran, S. Spitalewitz, 2020].

По результатам международных исследований, проведённых в период с 05.02.2020 по 01.02.2021 в популяции 54 стран и опубликованных исследовательской группой Медицинского факультета Университета Квинсленда (Австралия),

применение расширенных критериев диагностики ОПП в соответствии с классификацией KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) позволило установить значительно более высокую частоту данного осложнения у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [Wainstein M., MacDonald S., Fryer D., Young K., Balan V., Begum H., Burrell A., Citarella B.W., Cobb J.P., Kelly S., Kennon K., Lee J., Merson L., Murthy S., Nichol A., Semple M.G., Strudwick S., Webb S.A., Rossignol P., Claire-Del Granado R., Shrapnel S., 2020].

Согласно данным крупных обсервационных исследований и мета-анализов, частота развития острой почечной недостаточности (ОПН) у госпитализированных пациентов составляет 28–34%, а среди больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), достигает 46–77% [Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M., 2008].

Особое значение в развитии ОПП у больных COVID-19 придаётся медикаментозным факторам, роль которых была оценена лишь в ограниченном числе оригинальных исследований. Сложность своевременной диагностики и профилактики ОПП в данной категории пациентов обусловлена тем, что используемая фармакотерапия, включающая противовирусные препараты, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), диуретики и другие лекарственные средства, может выступать непосредственной причиной лекарственно-индуцированного почечного повреждения. В числе нерешённых остаются вопросы, касающиеся патогенетических механизмов, диагностических критериев и профилактических подходов к лекарственно-ассоциированному ОПП у пациентов с COVID-19, осложнённым пневмонией [Temporary recommendations. Prevention, diagnosis and treatment new coronavirus infection (COVID-19), 2022; Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 2020].

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

Достоверность представленных в диссертационной работе результатов подтверждается объёмом клинического материала, включающего 216 пациентов

с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложнённой вирусной пневмонией. Автором проведено обоснованное разделение пациентов на три репрезентативные группы, различающиеся по клинико-морфологическим особенностям течения заболевания и исходам, что обеспечило сопоставимость анализируемых данных и исключило влияние случайных факторов.

В исследовании использован комплекс современных лабораторных, инструментальных и морфологических методов, включающий ПЦР-диагностику COVID-19, определение биохимических показателей (креатинин, мочевая кислота, скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта, концентрация интерлейкина-6, прокальцитонина, иммуноглобулинов IgM и IgG), а также проведение мультиспиральной компьютерной томографии лёгких, ультразвукового исследования и морфологической верификации изменений в почечной ткани.

Применение статистических методов анализа (критерии Стьюдента, Пирсона, Фишера и Шапиро–Уилка) позволило объективно подтвердить выявленные различия между исследуемыми группами. Результаты обладают высокой воспроизводимостью, а установленные взаимосвязи между клиническими, биохимическими и морфологическими показателями прослеживаются последовательно и обоснованно. Выводы исследования логически вытекают из полученных данных, что свидетельствует о его методологической корректности, доказательности и научной состоятельности.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В представленном открытом, ретроспективном, сравнительном клинико-морфологическом исследовании впервые продемонстрировано, что среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, признаки острого нарушения функции почек в период госпитализации выявляются более чем в 45% случаев.

В ходе анализа было установлено, что развитие острого повреждения почек (ОПП) у больных с тяжёлым течением COVID-19-пневмонии обусловлено множественными взаимосвязанными патогенетическими механизмами. К их

числу относятся: наличие отягощённого преморбидного фона, выраженные гуморально-иммунологические сдвиги с повышением концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови, массивное поражение лёгочной ткани с развитием гипоксии и преобладанием признаков дыхательного ацидоза, а также активация тромботических процессов, сопровождающаяся ростом уровня Д-димера.

Продemonстрировано, что патогенез почечного повреждения у пациентов с COVID-19-инфекцией и пневмонией тесно связан с сосудистыми изменениями в почечной артериальной системе, включая артериоло- и артериосклеротические поражения, а также ранее существовавшие атеросклеротические изменения почечных артерий.

Дополнительно выявлено, что существенную роль в развитии ОПП у госпитализированных больных с COVID-19 и пневмонией играют лекарственные препараты, применяемые в составе патогенетической и симптоматической терапии.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Полученные в исследовании сведения имеют существенную практическую значимость. Выявленные в работе данные о возможной связи между развитием острого почечного повреждения и применением петлевого диуретика фуросемида являются основанием для применения при лечении отеочного синдрома у больных с ковид-19 и пневмонией других видов диуретиков, с аналогичной точкой приложения действия, но не обладающих нефротоксическим действием. Такими характеристиками по данным исследования может обладать диуретик торасемид. Поэтому можно считать целесообразным включение торасемида купирования отеочного синдрома у таких больных в имеющиеся стандарты лечения.

Установлен факт предпочтения действия на ренин-ангиотензиновую систему, гипотензивным препаратам из класса ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), у которых есть нефропротективный эффект.

Результаты сравнительной оценки эффективности и безопасности лечения больных ковид-19 антисекреторными препаратами из группы блокаторов

протонной помпы не позволяют рекомендовать применение препарата омепразол у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин и признаками хронической почечной недостаточности, так как в работе были получены данные о его возможной связи с развитием ОПП. В то же время у другого препарата этой группы - эзомепразола - такие негативные свойства выявлены не были, что дает основания рекомендовать его применения у пациентов с острым вирусным заболеванием и сниженной азотовыделительной функций почек.

Полученные в работе данные о высокой частоте сочетания острого повреждения почек с имеющимися у пациентов признаками атеросклероза почечных артерий является обоснованием для проведения у них на стационарном этапе и в последующий период жизни гиполипидемической терапии и решения вопроса о необходимости применения инвазивных методов коррекции вазоренальных нарушений, в том числе методами баллонной вазодилатации, или стентирования пораженных артерий. Применение неинвазивного диагностического УЗДГ-исследования сосудов почек и почечного кровотока рекомендуется проводить у всех пациентов с ковид-19 и пневмонией в случаях с острым снижением скорости клубочковой фильтрации на 30% и более.

Выявленные в результате исследования особенности поражения почек в виде преимущественного вовлечения клубочков, позволяет считать обследованных больных особой московской субпопуляций ковидных больных, отличной от той, что была обследована в московском нефрологическом центре и где было выявлено преимущественно ковидным поражением канальцев почек.

Общая оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертационная работа и автореферат диссертации Джексембекова А.Г. выполнены в строгом соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Структура исследования построена по классической схеме и включает оглавление, введение, четыре главы основного содержания, заключение, выводы, словарь терминов и список литературы. Общий объём диссертации составляет 127 страниц, работа иллюстрирована 12 таблицами и 14 рисунками. Список литературы насчитывает 110 источников, из которых 14 — отечественные публикации и 96 — зарубежные.

Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы, чётко сформулированы цель, задачи, новизна и практическая значимость исследования, а также обозначены основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» содержит развёрнутый анализ современных отечественных и зарубежных исследований последнего десятилетия, посвящённых патогенезу и клиническим особенностям поражения почек при COVID-19. Автор последовательно освещает эпидемиологические аспекты коронавирусной инфекции, механизмы мультисистемного поражения организма, роль вирус-индуцированных и медикаментозных факторов в развитии острого почечного повреждения (ОПП). Значительное внимание уделено анализу международных данных, демонстрирующих широкий диапазон частоты и тяжести ОПП у госпитализированных пациентов, а также недостаточной изученности влияния преморбидных состояний и лекарственной терапии на риск нефропатии при COVID-19.

Диссертантом систематизированы сведения о патогенетических звеньях поражения почек — гипоксических, воспалительных, тромботических и иммунных, с акцентом на роль цитокинов, в частности интерлейкина-6. В обзоре представлены современные критерии диагностики и классификации ОПП по рекомендациям KDIGO, рассмотрены нефротоксические эффекты противовирусных и антибактериальных препаратов и меры профилактики лекарственно-индуцированного почечного повреждения. Таким образом, «Обзор литературы» убедительно отражает актуальность заявленной темы и подтверждает высокий уровень осведомлённости автора в области нефрологии и клинической фармакологии.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования, выполненные на высоком методическом уровне. Автор определил дизайн открытого ретроспективного клинико-морфологического исследования, включившего 216 пациентов с COVID-19, осложнённой вирусной пневмонией. Проведено обоснованное формирование трёх репрезентативных групп в зависимости от исходов заболевания и состояния почечной функции, что обеспечило достоверность и корректность статистического сравнения. В работе использованы современные методы диагностики: ПЦР-тестирование на COVID-19, определение креатинина, мочевой кислоты, скорости клубочковой фильтрации, интерлейкина-6, прокальцитонина, IgM и IgG; выполнены мультиспиральная КТ лёгких, УЗИ почек и морфологическая верификация изменений. Применены адекватные статистические методы (t-критерий Стьюдента, χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Шапиро-Уилка), обеспечивающие надёжность полученных результатов.

Третья и четвёртая главы, включающие собственные результаты и их обсуждение, отличаются логичной структурой и последовательностью изложения. В третьей главе представлена детальная характеристика трёх клинико-морфологических групп пациентов с COVID-19 и пневмонией, различающихся по выраженности почечной дисфункции и клиническим исходам. Проведён анализ биохимических, инструментальных и морфологических показателей, отражающих динамику азотистого обмена, функции фильтрации и влияние дыхательной недостаточности на состояние почек. Автором охарактеризованы стадии и частота развития ОПП, особенности морфологических изменений (артериоло- и артерионефросклероз, атеросклеротические поражения артерий, кистозные изменения паренхимы) и их связь с тяжестью легочного поражения.

Четвёртая глава посвящена влиянию медикаментозной терапии на развитие почечных нарушений у пациентов с COVID-19. Автор провёл комплексную оценку частоты применения основных групп лекарственных средств — противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных, антикоагулянтов и диуретиков — и выявил их потенциальные нефротоксические и нефропротективные свойства. Установлено, что препараты, такие как фуросемид, метопролол,

омепразол, полимиксин В и растворы бикарбоната натрия, ассоциированы с повышенным риском развития ОПП, тогда как фавипиравир, торасемид, спиронолактон, фондапаринукс, эзомепразол и парацетамол проявляют нефропротективный потенциал. Представленный анализ демонстрирует высокий уровень аналитической проработки материала и глубокое понимание механизмов взаимодействия фармакологических и патофизиологических факторов.

В разделе «Заключение» обобщены основные результаты исследования с сопоставлением их с современными литературными данными, а сформулированные «Выводы» логично вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (с последующими изменениями). Основные положения и результаты исследования нашли отражение в пяти научных публикациях, включая три статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Джексембекова Алдара Габитовича на тему: «Особенности почечного повреждения у больных COVID-19, осложнённой вирусной пневмонией на фоне сопутствующей патологии и фармакотерапии», на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – «Внутренние болезни», является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для клинической практики, нефрологии и терапии, что соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» министерства здравоохранения Российской Федерации.

Прохорович Елена Адамовна

«28» ноября 2025г



Подпись профессора Прохорович Е.А. заверяю
Ученый секретарь, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
министерства здравоохранения Российской Федерации.
Васюк Юрий Александрович д.м.н., профессор

«28» ноября 2025г



Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский Университет Медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, Тел. +7 (495) 609-67-00, e-mail: info@rosunimed.ru.