

УТВЕРЖДАЮ

Начальник федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр высоких
медицинских технологий – Центральный военный
клинический госпиталь имени А.А. Вишневского»
Министерства обороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент, заслуженный
врач РФ, генерал-майор медицинской службы



А.В. Есипов

«29» января 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости работы Магомедалиева Магомедали Омарасхабовича на тему «Цистатин С в прогнозировании развития острого повреждения почек и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Магомедалиева Магомедали Омарасхабовича относится к числу наиболее актуальных научно-практических работ, которая посвящена изучению диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего предиктора риска развития острого повреждения почек (ОПП) и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Не вызывает сомнений тот факт, что летальность при COVID-19 зависит от формы течения, особенностей организма больного, от проводимой терапии. При этом, существенный вклад в ухудшение состояния больного вносит системная воспалительная реакция.

Мы согласны с мнением диссертанта, что у пациентов с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, риск ОПП достаточно высокий. В этой связи, своевременная диагностика и прогнозирование развития ОПП позволит снизить вероятность ухудшения состояния больного и предупредить летальный исход. Однако, одной из проблем современной клинической практики является информативность маркёров ОПП, а используемые традиционные маркёры – сывороточный креатинин и объём мочи не всегда способствуют точной и своевременной диагностике почечного повреждения.

Эта проблема была решена коллективом исследователей, в том числе Магомедалиевым М.О., путём разработки способов оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжёлого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню цистатина С (CysC) в крови (s-CysC) и моче (u-CysC) пациента (патенты РФ 2779581 и 2779579), а также способа прогнозирования возникновения острого повреждения почек при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, по уровню s-CysC (патент РФ 2788298).

Степень разработанности темы исследования

Диссертационное исследование Магомедалиева Магомедали Омарасхабовича на тему: «Цистатин С в прогнозировании развития острого повреждения почек и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией» посвящено изучению диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего предиктора риска развития ОПП и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, что соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Гипотеза исследования базируется на анализе имеющихся данных о том, что цистатин С является информативным маркёром нового поколения не только для ранней диагностики, но и прогнозирования ОПП, а

патофизиологически почечное повреждение при COVID-19 представляет собой одно из наиболее ранних проявлений полиорганной недостаточности.

Мы согласны с выводами диссертанта о том, что в настоящее время в отечественной литературе отсутствуют работы по изучению динамики цистатина С в крови при COVID-19, а в зарубежной литературе опубликованы единичные наблюдения, результаты которых трактуются неоднозначно. Кроме того, исследования о диагностической ценности цистатина С в моче при COVID-19 в мировой литературе отсутствуют вовсе.

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

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе, получены соискателем в результате анализа предшествующих разработок и собственных исследований. Представленные выводы корректны и соответствуют поставленным задачам.

Первый вывод основывается на проведённом анализе распространенности и клинико-лабораторных особенностей ОПП при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19. Доказано, что почки повреждаются у каждого третьего (36,8%), а ОПП развивается почти у каждого пятого (17,95%) пациента с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОРИТ. С возрастом растёт вероятность развития COVID-19-ассоциированного ОПП, возрастает выраженность лабораторных признаков системного воспаления, частота тяжёлой формы заболевания и летальность. Вывод достоверен и отражает результаты выполненной соискателем работы.

Второй вывод также является достоверным. Основывается на полученных в ходе исследования результатах, которые показали, что концентрации s-CysC и u-CysC увеличиваются за 3 дня до развития COVID-19-ассоциированного ОПП, опережая увеличение концентрации сывороточного креатинина в качестве диагностического маркера. Значения s-

CysC $\geq 1,67$, $\geq 1,69$ и $\geq 1,79$ мг/л, являются статистически значимыми предикторами ОПП у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, за 2 дня, за 1 день и в день развития ОПП, соответственно. Доказано, что концентрации u-CysC не являются статистически значимыми для прогнозирования развития COVID-19-ассоциированного ОПП.

Третий вывод достоверный, основывается на полученных в ходе исследования результатах. Доказано, что концентрации s-CysC $\geq 1,67$ мг/л и u-CysC $\geq 0,54$ мг/л являются независимыми предикторами госпитального летального исхода у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19.

Четвертый вывод подтверждается, разработанной и внедрённой методикой прогнозирования развития ОПП у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С, которая основана на верификации почечного повреждения на ранней стадии развития, что позволит инициировать раннюю нефропротективную терапию, направленную на профилактику прогрессирования почечного повреждения.

Пятый вывод достоверно обосновывается разработанной и внедрённой методикой прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С, позволяющей стратифицировать больного, оценить риск возможного утяжеления течения заболевания, повысить настороженность врачей, увеличить объём комплексного мониторинга жизненно важных показателей. Высокие концентрационные уровни s-CysC ($\geq 1,67$ мг/л) и u-CysC ($\geq 0,54$ мг/л) расцениваются как угрожающее жизни состояние и требуют незамедлительного применения всего комплекса медикаментозных и немедикаментозных средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, согласованностью разработанного дизайна поставленным цели и задачам исследования, системностью исследовательских действий и применением современных методов статистической обработки информации.

Научная новизна обусловлена тем, что автором впервые изучена и обоснована ценность s-CysC для прогнозирования ОПП при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19.

Автором впервые разработана методика ранней диагностики острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием s-CysC.

Впервые в России разработан и внедрён в клиническую практику способ оценки неблагоприятного исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, по уровню s-CysC.

Впервые разработан и внедрён в клиническую практику способ оценки неблагоприятного исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, по уровню u-CysC.

Впервые разработана методика прогнозирования летального исхода у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием CysC.

Все указанные особенности представленной к защите работы, а также предложенные методики ранней диагностики острого повреждения почек и прогнозирования летального исхода у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С не имеют аналогов, что позволяет характеризовать диссертационное исследование Магомедалиева М.О. как новаторское.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы чётко и полностью отражены в ходе научной работы.

Научно-практическая значимость исследования

С точки зрения научной и практической ценности представленной работы автором показана значительная распространенность ОПП у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОРИТ, а также то, что развитие COVID-19-ассоциированного ОПП связано с существенным ухудшением прогноза.

Автором разработан и внедрён в клиническую практику метод определения s-CysC и u-CysC, который позволяет диагностировать развитие повреждения почек на субклиническом уровне развития и прогнозировать возможное развитие летального исхода у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19.

Разработанные методики ранней диагностики ОПП и летального исхода у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С дают возможность предупредить прогрессирование ОПП за счёт коррекции проводимой терапии и инициирования предупредительной нефропротекции, а также стратифицировать больного уже на этапе поступления в стационар и/или ОРИТ и далее ежедневно оценивать динамику состояния.

Личный вклад автора в исследовании

Личный вклад автора заключается в планировании исследования, составлении дизайна исследования, обзоре публикаций по теме исследования, диагностике, лечении, динамическом наблюдении больных. Автор самостоятельно провёл отбор больных, сбор клинического материала, систематизацию и анализ данных с их последующей статистической обработкой, обобщение и систематизацию результатов исследования, написание текста диссертационного исследования, оформление иллюстративного материала. Автор провёл работу по информированию

научного и медицинского сообщества о результатах исследования и рекомендациях путём оформления результатов интеллектуальной деятельности в виде патентов, публикаций в научных изданиях и выступлений на научно-практических конференциях, по внедрению результатов исследования в медицинскую и образовательную деятельность.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования по своей новизне, научной и практической значимости имеют фундаментальное значение и могут быть рекомендованы к использованию в образовательном процессе обучения ординаторов, аспирантов, студентов, на курсах повышения квалификации и в рамках непрерывного образования терапевтов, а также в учреждениях практического здравоохранения для прогнозирования развития ОПП и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, что обеспечивает несомненную научную и практическую значимость исследования.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Всего по теме диссертационного исследования опубликовано 20 работ, из них 8 статей – в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, получено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация написана в традиционном стиле и по оформлению соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста,

состоит из введения, трёх 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.

В первой главе «Обзор литературы» показаны особенности ОПП при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, описаны лабораторные прогностические предикторы риска развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19. Представлены данные о связи цистатина С и коронавирусов, подробно проанализированы используемые в современной клинической практике лабораторные маркёры почечного повреждения. Глава написана хорошим литературным языком, в ней автор показал глубокие знания изучаемого вопроса. Изложенные данные хорошо проанализированы и осмыслены диссертантом.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором дана характеристика пациентов, включенных в исследование, представлен дизайн исследования, подробно описаны использованные методы исследования, в том числе статистического анализа.

В третьей главе диссертант подробно описывает полученные результаты и анализирует полученные данные.

Заключение содержит итоги проделанной работы.

Выводы автора логичны, обоснованы и вытекают из поставленных задач научной работы и результатов проведённого исследования.

Диссертация выполнена на основе тщательного анализа большого пласта фактического материала, теоретически обобщенного и систематизированного. Представленные в работе практические рекомендации по диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего предиктора риска развития ОПП и летального исхода при пневмониях

тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, могут быть использованы в работе медицинских организаций.

Всё вышесказанное позволяет дать самую высокую оценку представленной работе, однако у нас имеются несколько вопросов, на которые хотелось бы получить разъяснения.

1. Может ли в перспективе цистатин С использоваться как маркёр системной воспалительной реакции?

2. Почему маркёр u-CysC не является достоверным предиктором развития ОПП у больных с пневмониями тяжёлого течения, ассоциированными с COVID-19?

Все указанные вопросы не касаются основных положений, многосторонне изложенных и проанализированных в диссертации, а вызваны теоретическим интересом к общей проблематике диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего предиктора риска развития ОПП и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, и не снижают высокой положительной оценки работы.

Автореферат и опубликованные статьи отражают все основные положения диссертации.

Таким образом, диссертационное исследование Магомедалиева Магомедали Омарасхабовича на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, такой как изучение диагностической и прогностической ценности цистатина С как раннего предиктора риска развития ОПП и летального исхода при пневмониях тяжёлого течения, ассоциированных с COVID-19, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании Учёного совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, протокол заседания № 2/25 от «22» января 2025 г.

Заместитель начальника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации (по медицинской части), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы

Павлов Александр Игоревич

Подпись заместителя начальника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» МО РФ (по медицинской части), доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, полковника медицинской службы Павлова Александра Игоревича «заверяю»

Начальник отдела кадров



В.Б. Бондарь

«29» января 2025 г.

Адрес: 143420, Московская обл., г. Красногорск, п. Новый, тер. 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, д. 1. Тел.: (499) 645-52-34; e-mail: 3hospital@mil.ru

10	Иск. № 460
ЛИСТОВ	
29.01.2025	
ФГБУ "ВНИИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого"	
Минобороны России	