

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Мурзабаевой Расимы Тимеряровны на диссертационную работу Манахова Константина Михайловича «Поражение почек и ренокардиальный синдром при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.22 – инфекционные болезни и 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования. Актуальность представленной работы, посвященной изучению поражения почек и ренокардиального синдрома при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС), не вызывает сомнений и определяется высоким уровнем заболеваемости в Удмуртской Республике, превышающим среднероссийские показатели более 10 раз, нередким развитием тяжелых осложнений, требующих применения заместительной почечной терапии, возможным формированием хронической патологии [Мирсаева Г.Х. с соавт., 2017; Шакирова В.Г. с соавт., 2019].

Различные аспекты патогенеза, поражения почек и сердца при ГЛПС активно изучались российскими и зарубежными исследователями. В настоящее время использование современных диагностических подходов позволяет расширить представление о патогенезе, клинике ГЛПС и усовершенствовать тактику ведения больных.

В клинике ГЛПС ведущим является развитие почечного синдрома, соответствующего, в свете современных представлений, критериям острого почечного повреждения (ОПП) [Шутов А.М. с соавт., 2011; Hansson M. et al., 2020]. Характеристика болезни «через призму» ОПП, совершенствование подходов к динамической оценке состояния почек, степени почечной ишемии, могут дополнить современное представление о патогенезе ГЛПС. Общность механизмов регуляции функционирования системы кровообращения и почек определяет тесную взаимосвязь патофизиологических процессов при ГЛПС в рамках развития

кардиоренальных синдромов. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы [Барбук О.А. 2018; Kumar U. et al., 2019] целесообразно использовать современные возможности эхокардиографии (ЭХО-КГ) с определением процессов релаксации и сократимости левого желудочка сердца [Leitman M. et al., 2018; Никифоров, В.С. с соавт., 2017]. Остаются актуальными и вопросы ранней диагностики ГЛПС до развития ОПП и осложнений. Показатели парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, отражающие степень почечной ишемии, [Аверьянова А.А. с соавт., 2015; Qi R. et al., 2019] могут дополнить алгоритм динамического наблюдения за пациентами, находящимися в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Важным остается вопрос совершенствования подходов к патогенетической терапии ГЛПС с использованием глюкокортикостероидов. Вышеперечисленное определило цель исследования, его научную новизну и практическую значимость.

Достоверность и научная новизна результатов исследования

Достоверность результатов и выводов, полученных в результате диссертационного исследования, обеспечивается проведением значительного объема наблюдений и современными статистическими методами обработки материала. Научная новизна работы определяется новыми знаниями, полученными в ходе выполнения работы, о параметрах кровоснабжения почек в динамике ГЛПС. Уже в начальном периоде болезни выявлено снижение жесткости и васкуляризации паренхимы почек, в течение заболевания выявлены обратные корреляции их значений с протеинурией и маркерами азотовыделительной функции почек, нормализуясь лишь к периоду полиурии. Автором впервые при ГЛПС выяснено патогенетическое значение парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, которые, являясь маркерами состояния ренальной гемодинамики, позволяют оценивать, как тяжесть повреждения, так и динамику восстановления функции почек.

Впервые характеристика ОПШ при ГЛПС и осложнений заболевания представлена с учетом кардиоренальных взаимосвязей. Показано, что сывороточная концентрация N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) коррелирует с показателями состояния центральной гемодинамики, миокарда, параметрами, характеризующими тяжесть почечного повреждения. Автором впервые зарегистрированы признаки тромбэндокардита в полиурическом периоде ГЛПС, которые свидетельствуют о стойкости ключевых патогенетических звеньев заболевания (системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение гемокоагуляции) и риске развития сердечно-сосудистых осложнений. Продемонстрировано, что раннее включение глюкокортикостероидов в состав патогенетической терапии ГЛПС сопровождается достоверным снижением специфических осложнений ГЛПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на современном методическом уровне, с учетом кардиоренальных взаимосвязей, представлена характеристика ОПШ у больных ГЛПС. ОПШ, являясь проявлением ГЛПС и приобретая у 37% заболевших тяжелую форму (класс F), способствует развитию ренокардиального синдрома 3 типа, имеющего характерные особенности у больных ГЛПС; при этом ИТШ развивается в 13%, ОРДС - в 20% случаев.

Практическая значимость работы состоит в том, что автором предложенные научно-обоснованные дополнения к принятому алгоритму обследования больных ГЛПС согласно клиническим рекомендациям, включающие в начальном периоде заболевания проведение эластометрии паренхимы и доплерографии сосудов почек, определение сывороточной концентрации NTproBNP, в периоде олигурии парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, в полиурическом периоде ЭХО-КГ, позволяют своевременно диагностировать заболевание, определить степень тяжести состояния и тактику ведения пациента.

Материалы диссертации используются в учебном процессе и включены в содержание лекций и проведение практических занятий для студентов, ординаторов, врачей на кафедре поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП, кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедре внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Предложенные автором научно-обоснованные дополнения к принятому алгоритму обследования больных ГЛПС внедрены в практику клинических отделений БУЗ УР «ГКБ № 6 МЗ УР», БУЗ УР «РКИБ МЗ УР». Изданы и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации для врачей «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» (Ижевск, 2019).

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

Работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне. Тщательное изучение и анализ современной литературы позволили автору диссертации получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, четко определить цель, задачи и методы исследования.

В работе представлен достаточный по объему клинический материал. Используемые автором методы исследования адекватны поставленным задачам и позволяют сделать научно обоснованные выводы. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой, проведенной с помощью современных методов статистического анализа. Полнота и глубина анализа материала в достаточной мере обосновывают научные положения, выводы и рекомендации, вытекающие из полученных результатов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

главы собственных исследований, состоящей из пяти подглав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 168 страницах, содержит 14 таблиц, 10 рисунков, 4 клинических примера. В списке литературы 286 источников, из них 83 отечественных и 203 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы представлен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов о клинико-функциональной характеристике поражения почек и сердечно-сосудистой системы при ГЛПС, также рассмотрены некоторые аспекты терапии заболевания. Обзор литературы изложен логично и последовательно, позволяет получить достаточную информацию по рассматриваемой диссертантом теме.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, адекватный поставленной цели и задачам и соответствующий принципам доказательной медицины. Дана клиническая характеристика групп пациентов и группы здоровых лиц. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включено 102 пациента с ГЛПС, 25 пациентов с другой инфекционной патологией и 19 практически здоровых лиц. Представлена подробная характеристика использованных методов исследования (изучение жесткости и васкуляризации паренхимы почек, ЭХО-КГ, исследованы концентрация NTproBNP в сыворотке крови, парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче). Статистическая обработка материала производилась в статистических программах Statistica 12, SPSS 22. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

Глава «Результаты исследования». В 1 подглаве представлена клиническая характеристика 102 больных ГЛПС, госпитализированных в

стационар, среди них у 45 регистрировалась среднетяжелая и у 57 – тяжелая форма болезни. Автором проводился анализ клинико-лабораторных проявлений ГЛПС, как в зависимости от степени тяжести ГЛПС, так и с учетом выраженности ОПП, обусловленного развитием системного микроваскулита и нарушения кровоснабжения органов, в том числе и почек. У пациентов по мере утяжеления ОПП статистически значимо нарастают дыхательные (тахипноэ) и гемодинамические нарушения (тахикардия, гипотония). Частота развития геморрагического синдрома у больных с различными классами ОПП была недостоверной.

2 подглава посвящена изучению динамики жесткости и васкуляризации почечной паренхимы у больных ГЛПС и группы сравнения с другой инфекционной патологией. Автором показано, что изменение жесткости паренхимы почек зависело от нарушения кровообращения, что было подтверждено корреляциями показателей эластометрии и доплерометрии сосудов почек. Установление автором уже в лихорадочном периоде болезни снижения жесткости и васкуляризации паренхимы почек при ГЛПС и прямой корреляции между ними ($r_s=0,839$; $p<0,001$) позволяет рано прогнозировать тяжесть состояния больных в олигурический период. Автором показано, что у пациентов с тяжелым классом ОПП (I и F) уже в лихорадочном периоде регистрируются более низкие значения жесткости почечной паренхимы и ультразвуковой доплерографии почечных сосудов по сравнению с параметрами лиц без ОПП, что может прогнозировать дальнейшее утяжеление состояния пациента.

В 3 подглаве автором изучена динамика значений парциального давления кислорода и углекислого газа в моче (впервые изучено диссертантом) у больных с тяжелым течением ГЛПС, госпитализированных в ОРИТ, при развитии ОПП. Установлено, что динамика парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, значимо снижаясь в разгар болезни и нормализуясь на фоне увеличения диуреза, отражает степень ишемии почек в олигурический период ГЛПС и тяжесть состояния пациента, что

подтверждается выявленными корреляциями парциального давления кислорода в моче с маркерами поражения почек.

Автором было установлено, что корреляции между парциальным давлением кислорода и углекислого газа мочи при поступлении больных в ОРИТ и улучшении их состояния свидетельствуют, что они взаимодополняют характеристику процесса ишемии и восстановления кровоснабжения паренхимы почек и могут быть маркерами интегральной оценки тяжести и динамики состояния больных ГЛПС.

4 подглава посвящена изучению ренокардиального синдрома у больных ГЛПС. Известно, что состояние гемодинамики, помимо почечных проявлений, определяет тяжесть течения заболевания. У пациентов ГЛПС в олигурический период автором выявлены нарушения со стороны системы кровообращения (гипотензия, тахикардия, на ЭКГ (16,8%) наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, пароксизмальная фибрилляции предсердий), рентгенологически признаки ОРДС.

Натрийуретический пептид (NTproBNP), гормон, вырабатывается в правом предсердии и левом желудочке при повышенном давлении в камерах сердца, усилении симпатической стимуляции, гипернатриемии. Действует на сосудистую стенку, вызывая вазодилатацию и снижая гемодинамическую нагрузку на миокард.

Автором доказано, что интегральным маркером, позволяющим оценить состояние центральной гемодинамики и тяжесть заболевания, является NTproBNP, что подтверждается значительным повышением содержания натрийуретического пептида в крови в олигурический период и снижением к периоду полиурии ($p < 0,001$), более выраженное при тяжелом, чем при среднетяжелом течении ГЛПС. Более того, автором выявлены высокие уровни NTproBNP более 300 пг/мл, считающиеся маркером развития острой сердечной недостаточности, в олигурический период у 46 (80,7%) пациентов при тяжелой и у 18 (40,0%) при среднетяжелой форме болезни ($p < 0,0001$). Установленные корреляции между уровнем NTproBNP и креатинина, диуреза

свидетельствуют о тесной взаимосвязи нарушений центральной гемодинамики и почечной дисфункции у больных ГЛПС, что подтверждает развитие ренокардиального синдрома 3 типа. О вовлеченности сердца в патологический процесс при ГЛПС свидетельствуют и результаты ЭХО-КГ.

В 5 подглаве представлены результаты изучения эффективности раннего применения глюкокортикостероидов (преднизолона) в терапии ГЛПС, которые заключаются в уменьшении вероятности тяжелого течения и развития специфических осложнений болезни (ОГП, ИТШ, ОРДС).

В заключении автор обобщает полученные результаты исследования и завершает логически вытекающими из них выводами. Даны практические рекомендации по использованию результатов исследования и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы обоснованы, отражают решение поставленных задач и подтверждают правомерность основных положений, выносимых на защиту.

Практические рекомендации имеют четкую направленность и отражают результаты исследования.

Список работ, на которые ссылается автор, представлен отечественными и зарубежными источниками и составлен в соответствии с требованиями нормативных документов.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме ГЛПС и используемым методам исследования. Диссертантом собран необходимый набор материалов, проведена их статистическая обработка и анализ. Автор принимал непосредственное участие в формулировании идеи, цели и задач настоящей работы, определении методологии исследования, формулировании выводов. Личный вклад автора в выполнение исследования в пределах 90%.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 18 научных

статей, в том числе 4 в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки и высшего образования РФ и 1 патент на изобретение.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1,2,3,4 паспорта специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни и пунктам 1,2,3,4,5 паспорта специальности 3.1.18 – Внутренние болезни.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат соответствует ГОСТ 7.01.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертации у меня нет. Однако хотелось бы уточнить ряд вопросов:

1. Какие критерии использовались для выписки реконвалесцентов ГЛПС?
2. Проводилось ли катamnестическое наблюдение за пациентами с признаками тромбэндокардита в полиурическом периоде ГЛПС по данным ЭХО-КГ?
3. Как часто диагностировался ОРДС у пациентов ГЛПС по данным литературы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Манахова К.М. на тему «Поражение почек и ренокардиальный синдром при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Малеева В.В. и доктора медицинских наук, доцента Дударева М.В., и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.22 – инфекционные болезни и 3.1.18 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - клинико-функциональная характеристика острого почечного повреждения и обоснование оптимальной схемы назначения

глюкокортикостероидов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, что имеет существенное значение для инфекционных и внутренних болезней, медицинской науки и практики. По своей актуальности, научно-практической значимости, объему выполненных исследований, новизне и ценности полученных результатов работа Манахова Константина Михайловича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Манахов Константин Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.22 – инфекционные болезни и 3.1.18 – внутренние болезни.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Р.Т. Мурзабаева

Подпись профессора Р.Т. Мурзабаевс
Заверяю:
Ученый секретарь ученого совета БГМ
д.фарм.н., профессор

ФЕЯКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

Адрес: 450008, Республика Башкортостан,

г. Уфа, ул. Ленина, 3.

телефон: (347) 272-37-51.

Электронная почта: rectorat@bgmy.ru