

## ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05-Кардиология), заведующего кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию на тему «Роль коморбидности как фактора риска развития острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 14.01.05.-Кардиология.

### Актуальность темы диссертации

Контраст- индуцированная нефропатия или контраст-индуцированное острое повреждение почек является грозным осложнением ангиографических процедур, в которых используются йодсодержащие контрастные вещества. Частота возникновения этого осложнения составляет по разным данным от 0 до 24%. Как известно, такие значительные вариации частоты развития контраст-индуцированной нефропатии в основном связаны с имеющимися у пациентов факторами риска этого осложнения. Учитывая то, что ангиографические исследования с йодсодержащими контрастными веществами в большинстве своем проводятся пациентам с ишемической болезни сердца, одним из важнейших вопросов прогнозирования и профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии является оценка этих факторов риска, уточнение их роли в возникновении осложнения у коморбидных пациентов с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями и состояниями. Несмотря на то, что этому вопросу в последние годы уделяется много внимания как в рекомендательных документах, так и в научных



публикациях, окончательных выводов все еще нет. Так не сформировано окончательное мнение о влиянии возникшего у таких пациентов контраст-индуцированного острого повреждения почек на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и почечные исходы. Имеются разноречивые данные о влиянии предшествующей терапии препаратами, используемыми для лечения хронической ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета на саму возможность возникновения осложнения. Продолжается уточнение значимости факторов, связанных с самими процедурами. Например, многих исследователей заинтересовал вопрос о том, как объем введенного контрастного вещества влияет на частоту возникновения осложнения при разных видах введения – внутривенном и внутриаартериальном, что отражается в их публикациях. Обсуждаются и вопросы лечения и профилактики, так как в ряде исследований не удалось установить преимущество того или иного вида лечения, прежде всего введения физиологического раствора.

Такое состояние вопроса о частоте возникновения контраст-индуцированного острого повреждения почек, факторах риска его развития и коморбидных состояниях, его влиянии на прогноз и возможностях профилактики возникновения этого состояния в условиях, когда быстро увеличивается число пациентов, проходящих через процедуры с использованием йодсодержащих веществ, делает необходимым продолжение углубленного изучения этих проблем. В связи с этим тема диссертационной работы О.Ю.Мироновой является актуальной, а сама работа решает многие из острых дискуссионных вопросов, касающихся контраст-индуцированной нефропатии.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, безусловно, являются обоснованными. Автор сформулировал их, опираясь на исключительный материал. Прежде всего следует отметить,



что в исследование вошли 1023 пациента с хронической ишемической болезнью сердца, которые имели показания к проведению исследований с внутриартериальным введением контрастного вещества. Такой значительный объем клинического материала автору удалось собрать за длительный период с 2012 года в нескольких учреждениях, где автор работала, что свидетельствует о достаточной и достоверной выборке.

Учитывая, что автором было проведено открытое проспективное наблюдательное когортное клиническое исследование, убеждаешься в ответственном подходе автора к полученным данным, что потребовало длительного периода наблюдения за больными для выявления достоверных конечных точек.

Обоснованность полученных результатов подтверждается также тем, что автором были соблюдены принципы «качественной клинической практики», а протокол исследования был зарегистрирован в системе [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Обработка полученных результатов производилась при помощи адекватных и современных методов статистического анализа. Результаты работы были представлены на международных форумах и конгрессах.

Таким образом, с уверенностью можно говорить о высокой степени обоснованности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Достоверность и научная новизна исследования полученных результатов**

Четко проведенное исследование с ясными критериями включения и исключения, отработанным дизайном позволило автору получить достоверные результаты. Использовались современные адекватные методы исследования. Полученные результаты статистически корректно обработаны. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как



автором правильно использованы методы статистического анализа, соответствующие поставленным задачам исследования. Описательная часть статистического анализа включала средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал, а также расчет ОШ. Для сравнения выборок использовали не только критерий Стьюдента, но и тест Манна – Уитни и другие методы. Кривые дожития у обследованных больных сравнивались с помощью теста Мантеля – Кокса. Автором также проводился логистический регрессионный анализ и другие методики. Хотелось бы отметить, что столь тщательный и дифференцированный подход к статистической обработке данных очень редко встречается в диссертационных работах, хотя именно это является необходимым при проведении научных исследований, так как повышает достоверность полученных результатов.

Несомненно, что достоверность результатов, полученных автором, основана также на достаточном объеме изученного материала. Только такое большое количество пациентов, вошедших в анализ, (1023) позволило диссертанту выйти на достоверную оценку частоты возникновения и распространенности такого осложнения как контраст-индуцированная нефропатия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Научная новизна заключается и в том, что автором был существенно дополнен перечень факторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии. Выявлены новые, ранее не изученные факторы риска этого осложнения, такие как ожирение. Несмотря на то, что многими авторами факторами риска контраст-индуцированной нефропатии признаются метаболические нарушения, выделение ожирения из этой группы не было сделано. Более того, среди факторов риска этого состояния ранее достоверно указывалось на низкую массу тела.

Безусловно, к научной новизне относятся и результаты по сопоставлению осложнений контрастных исследований, которые регистрировались в 2012 году и в 2017 году. Было показано, что на



протяжении этого периода времени отмечается постепенное снижение частоты контраст-индуцированного повреждения почек. Этот, по сути, уникальный материал, полученный автором, несомненно, вносит значительный вклад в оценку рисков развития данного повреждения почек на современном этапе.

Не менее важными и новыми являются и данные о том, что перенесенное пациентами контраст-индуцированное повреждение почек в когортном проспективном исследовании не продемонстрировало достоверного влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 лет, что позволяет по-новому взглянуть на патофизиологические характеристики и морфологические изменения в почках, возникающие при этом осложнении.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа О.Ю. Мироновой содержит результаты, имеющие большую значимость для науки и практики.

Наибольшее значение для кардиологии как науки имеют полученные автором данные об уточнении роли целого ряда факторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с ИБС и коморбидной патологией. Автором на основании впервые проведенного проспективного когортного исследования в РФ установлены реальные влияния на развитие самого осложнения и будущего прогноза таких заболеваний и состояний как артериальная гипертензия, ожирение, женский пол и сахарный диабет. Автором также установлено, что достоверно значимыми факторами риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек являются возраст, объем контрастного вещества, колебания сывороточного креатинина.

Значимость для практики выводов и рекомендаций определяется возможностью применения предложенного автором алгоритма профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек, что при внедрении



этого алгоритма позволит снизить частоту возникновения данного осложнения.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 60 рисунками. Указатель литературы содержит 329 источников, в том числе 39 отечественных.

В разделе «Введение» дано изложение актуальности проблемы, четко обозначены цель и задачи исследования, сформулированы положения, которые автор выносит на защиту. Представлены результаты апробации результатов.

В обзоре литературы представлен полный и подробный обзор литературы по теме диссертации. Автор проанализировала большое число источников и продемонстрировала глубокое знание проблемы. Очень интересны главы в литературном обзоре, в которых автор описывает эволюцию диагностических критериев острого почечного повреждения и описывает «путь» научной мысли от острой почечной недостаточности к острому повреждению почек. Чтение этих глав дает представление не только о объеме знаний автора по этому вопросу, но и его отношении научного исследователя к ряду спорных и до конца нерешенных вопросов по данной теме. Только после этого автор переходит к обзору литературных данных о контраст-индуцированной нефропатии. Но и в этом разделе автор демонстрирует не только обширные знания обо всем, что было изучено, представлено, а ряде случаев и доказано в отношении факторов риска развития, критериев, проявлений и прогноза контраст-индуцированной нефропатии к настоящему времени, но и глубокое проникновение в саму проблему с сохранением собственного взгляда и



обоснованного отношения к некоторым положениям, поддерживаемым медицинским научным сообществом.

В главе «Материалы и методы» содержится лаконичная, но в то же время полноценная характеристика обследованных больных. Сразу же автор приводит не только характеристики всей группы, но и клинические характеристики когорт 2012-2013 гг и 2017 года. В табличном материале автор приводит и сравнительную характеристику факторов риска пациентов из этих когорт разных периодов времени, что облегчает дальнейшее изучение материалов диссертации. Описаны использованные автором современные высоко информативные методы исследования и те методики, в которых использовалось внутриартериальное введение контрастного препаратов. Дизайн исследования представлен в виде схемы и хорошо продуман. Как уже говорилось, подробно описаны методики статистической обработки материала с обоснованием их применения при конкретных расчетах и по отношению к различным выборкам, что дает представление об ответственности автора за достоверность полученных результатов.

Глава, посвященная результатам исследования, написана в строгом соответствии с поставленной целью и задачами. Автор последовательно с использованием статистических методов оценивает такие важные позиции, как распространенность контраст-индуцированного острого повреждения почек, известные факторы риска его развития у обследованных пациентов, гендерные и возрастные характеристики пациентов, объем контрастного вещества, колебания уровня сывороточного креатинина, аллергические реакции в анамнезе. Выводы по каждому из этих факторов дали очень важную информацию о том есть ли статистически значимые различия по ним в группах с контраст-индуцированной нефропатией и без нее. Затем автор подробно характеризует пациентов с ИБС, различающихся по наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, протеинурии, гиперурикемии, сердечной недостаточности, анемии, бронхиальной астмы.



Этот раздел работы очень интересен с клинической точки зрения. В нем не только оценивается влияние (или отсутствие такого влияния) на риск развития контраст-индуцированной нефропатии данных сопутствующих заболеваний и состояний в терминах коморбидности, но приводятся реальные клинические примеры пациентов, демонстрирующие клинический опыт автора, ее участие в лечении этих больных, что, безусловно, подтверждает личный вклад автора и ее вовлеченность в работу. Мое особое внимание, как оппонента, привлек раздел в данной главе, где анализировался риск контраст-индуцированной нефропатии, связанный с предшествующей медикаментозной терапией коморбидной патологии. Автор включила в свое исследование такие потенциально нефротоксические препараты, как метформин, бета-блокаторы, НПВС, аминогликозиды, циклоспорин. Автор обосновывает свой выбор имеющимися на период начала работы данными об их нефротоксичности. Конечно, было бы интересно изучить и влияние на риск контраст-индуцированной нефропатии таких препаратов как блокаторы РААС, диуретики, статины, аллопуринол и др., часто используемых в реальной клинической практике, что должно стать предметом будущих исследований. Все эти разделы следует считать лишь предисловием к наиболее важным и решающим выводам автора, которые изложены в разделе многофакторный анализ. Именно многофакторный анализ в разных его ипостасях позволил автору фактически создать «портреты» пациентов с максимальным риском контраст-индуцированного острого повреждения почек при исследованиях с использованием йодсодержащих препаратов, что затем привело автора к возможности предложить алгоритм профилактики этого серьезного осложнения. Завершает эту главу раздел, касающийся оценке прогностического влияния данного возникшего осложнения на конечные точки: заболеваемость и смертность. Хотелось бы еще раз подчеркнуть тот факт, что все данные, которые приводятся в главе, посвященной результатам исследования, абсолютно достоверны, а изложение результатов работы проведено автором с четкостью, абсолютной конкретностью и глубиной.



Преимуществом данной главы является использование современных методов статистического анализа и иллюстрации в виде клинических примеров.

Завершающей главой диссертации является глава «Обсуждение», в которой автором представлены и обобщены основные результаты проведенных исследований, проведен сравнительный анализ полученных результатов с результатами аналогичных работ, освещенных в научной литературе. Приведенная аргументация позволяет считать выводы и практические рекомендации выполненной научной работы обоснованными и закономерно вытекающими из изложенного материала.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, вытекают из результатов, являются логичными и понятными, отличаются новизной и обладают научно-практической значимостью.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

### **Заключение**

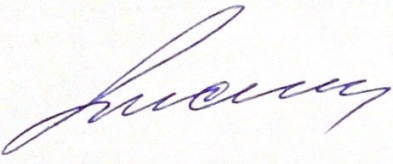
Диссертация Мироновой Ольги Юрьевны на тему: «Роль коморбидности как фактора риска развития острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная проблема выявления групп риска по развитию контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и коморбидностью и создания научно-обоснованной системы профилактики данного осложнения у таких больных, что вносит значительный вклад как в развитие кардиологии как науки, так и в практическое осуществление главной задачи здравоохранения – снижения заболеваемости и смертности.



Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 14.01.05 – Кардиология, а ее автор, Миронова Ольга Юрьевна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.


Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.05 –Кардиология),  
профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии  
лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

  
Кисляк Оксана Андреевна

Подпись доктора медицинских наук Кисляк Оксаны Андреевны заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

Кандидат медицинских наук, доцент

  
Демина Ольга Михайловна

Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, Тел.+7 (495)  
434-03-29

22.11.2021г.

