

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Гусарова Виталия Геннадьевича на диссертационную работу Малининой Дарьи Анатольевны на тему «Сравнительная характеристика биомаркеров инфекции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы исследования

Частота развития инфекционных осложнений и сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии остается крайне высокой. Бремя инфекций состоит в увеличении затрат на лечение, длительности пребывания пациентов в стационаре и росте летальности. Клинические проявления инфекции и сепсиса общеизвестны, но, к сожалению, они не обладают достаточной специфичностью, что может приводить к задержкам диагностики и начала стартовой антибактериальной терапии. Для дифференциальной диагностики инфекционного процесса необходимо комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациента, включающее обязательное микробиологическое исследование биоматериала из предполагаемого очага инфекции, длительность которого может составлять от двух до семи суток. С целью сокращения времени диагностики инфекционного процесса и сепсиса в арсенале клиницистов в настоящее время доступны различные биомаркеры инфекции. Своевременное и целенаправленное их использование может помочь в стратификации рисков и прогноза течения заболевания, назначении антимикробной терапии, интенсификации проводимого лечения.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 крайне актуальными стали вопросы дифференциальной диагностики природы воспалительной реакции (вирусная/бактериальная) и, в условиях возросшей нагрузки на стационары, проблема быстроты и точности оценки тяжести состояния пациента. Для решения данных вопросов врачу-клиницисту так же может помочь применение биомаркеров инфекции. Однако во многих случаях ниша различных биомаркеров в диагностике инфекции до конца не определена, имеются существенные ограничения у реанимационных пациентов с различной патологией. Учитывая потребность в исследованиях по данной тематике, можно говорить о высоком уровне актуальности диссертационной работы Дарьи Анатольевны Малининой и явной перспективности изучаемого вопроса.

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

Обоснованность научных положений, выводов диссертации и практических рекомендаций подтверждается последовательной и логичной аргументацией, вытекающей из подробного анализа клинических данных. Достоверность результатов подкреплена достаточным объемом выборки, корректным применением методов статистической обработки данных.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена с целью изучения диагностической и прогностической значимости биомаркеров инфекции у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции и синдромом полиорганной дисфункции различного генеза. Исследование соответствует современному направлению медицинской науки и практики по изучению обоснованности и целесообразности применения биомаркеров воспаления.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Дарьи Анатольевны Малининой представлена подробная характеристика биомаркеров инфекции с точки зрения цели и задач исследования. Автором установлено, что для скрининга бактериальной инфекции и сепсиса более высокую чувствительность и специфичность показывает пресепсин в сравнении с прокальцитонином и С-реактивным белком, в том числе у пациентов с нейтропенией. Ограничением для применения пресепсина как биомаркера инфекции является нарушение выделительной функции почек в виду получения ложноположительных результатов с учетом особенностей его клиренса. Показано, что после высокотравматичных оперативных вмешательств у пациентов без инфекционных осложнений в первые сутки определяется повышение как пресепсина, так и прокальцитонина, не превышающее диагностический порог, принятый для констатации бактериальной инфекции.

Автором была впервые проведена сравнительная характеристика биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, которые получали различные комбинации противовоспалительной терапии. У пациентов, в схемы терапии которых входили моноклональные антитела к ИЛ-6 или его рецептору, при присоединении бактериальной инфекции уровень прокальцитонина не достигает установленных диагностических значений. Впервые определена точка отсечения прокальцитонина для подтверждения присоединения бактериальной инфекции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, получающих антицитокиновую терапию, она составила 0,17 мкг/л. На основании результатов проведенного исследования установлено, что проадреномедуллин не рекомендован к использованию для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, так как при развитии инфекционных бактериальных осложнений его уровень значимо не изменялся. Однако, повышение проадреномедулина коррелировало с тяжестью течения инфекционного процесса и исходом заболевания. Автором определена точка cut-off проадреномедулина для оценки риска развития неблагоприятного исхода. На основе полученных данных разработаны прогностические модели исхода новой коронавирусной инфекции тяжелого течения.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов диссертации

Результаты исследования крайне востребованы в практике отделений реанимации и интенсивной терапии для скрининга развития бактериальных

инфекционных осложнений и ограничения нерационального использования антимикробных препаратов в условиях растущей антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов микроорганизмов. С учетом полученных данных, для целей диагностики бактериальных осложнений у реанимационных пациентов предпочтительнее использование пресепсина и прокальцитонина в виду их высокой чувствительности и специфичности.

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией для подтверждения развития бактериальной суперинфекции возможно использование прокальцитонина. Проадреномедуллин показал высокую прогностическую значимость для оценки тяжести течения бактериальной инфекции и риска развития неблагоприятного исхода, в том числе и у пациентов с COVID-19.

На основании полученных результатов с практической точки зрения были определены точки cut-of для указанных биомаркеров при различных состояниях от локальной инфекции до септического шока, а также для высокой вероятности развития неблагоприятного исхода, разработаны прогностические модели, что, несомненно, может быть использовано в практической деятельности отделений реанимации и интенсивной терапии.

Важной практической составляющей работы явилось определение ограничений для использования биомаркеров в диагностике инфекции. Так для пресепсина существенным ограничением явилось нарушение выделительной функции почек, что потребовало определения дополнительных точек отсечения показателя у пациентов в критическом состоянии. Автором выявлены значимые особенности использования прокальцитонина, как биомаркера бактериальной суперинфекции при COVID-19 в случае проведенной антицитокиновой терапии моноклональными антителами к ИЛ-6 и его рецептору. В результатах исследования указано на неспецифическое повышение пресепсина и прокальцитонина после высокотравматичных операций на открытом сердце, причем значения последнего гораздо более вариабельно, что, безусловно, должно учитываться в практике врача анестезиолога-реаниматолога, особенно при определении показаний к антимикробной терапии.

Значимость полученных диссертантом результатов, выводов, положений и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционной форме, изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 141 библиографический источник (19 отечественных и 122 зарубежных источника литературы). Диссертация содержит 9 таблиц, находящихся в тексте, и 23 рисунка.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы, четко сформулированы ее цель и основные задачи, обозначена научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора. Обзор литературы написан подробно, включает достаточное количество актуальных исследований по

заявленной теме, представлены современные сведения по направлению исследования, определяющие целесообразность выполнения диссертационной работы. В главе «Материалы и методы исследования» детально описаны методы исследования, критерии включения и невключения пациентов, статистический анализ. Описание всех методик подробное и правильное. В главе «Результаты исследования и обсуждение» приводится полное описание всех полученных в работе данных, в том числе в виде таблиц и рисунков, с подробным обсуждением и привлечением данных литературы. В разделе «Заключение» представлен сводный анализ результатов диссертационной работы.

Выводы и рекомендации являются полностью обоснованными, аргументированными, представляют собой логичное продолжение полученных результатов и полностью раскрывают цель и задачи работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в отделениях реанимации и интенсивной терапии с целью скрининга присоединения бактериальной инфекции при критических состояниях различной этиологии, принятия решения о назначении эмпирической антимикробной терапии.

Результаты работы могут быть включены в образовательный процесс кафедр анестезиологии и реаниматологии в рамках программ ординатуры и дополнительного профессионального образования.

Основные научные положения и выводы диссертации могут стать основой дальнейших клинических исследований в вузах и организациях РАН при изучении роли биомаркеров в принятии решений в реаниматологии и интенсивной терапии.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 4 научных работы, все 4 из них представлены в рецензируемых научных изданиях ВАК, рекомендованных к публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 публикация в журнале, входящем в единую библиографическую и реферативную базу данных рецензируемой научной литературы Scopus. Они полностью отражают основные результаты проведенного исследования.

Личный вклад автора

Автор лично проводил анализ литературы, сбор материала, анализ и статистическую обработку полученных результатов, анализ медицинской документации пациентов, оформление иллюстративного материала и текста диссертации, лично или в соавторстве подготовил публикации по теме диссертационной работы.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования. Представлены все разделы. Кратко отражена актуальность, цель,

задачи исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту и апробация результатов исследования. Автореферат также содержит краткое описание всех основных результатов исследования, их обсуждение и выводы, что полностью соответствует содержанию работы.

Вопросы и замечания:

1. В методах исследования указано, что при подозрении на инфекционный генез развития ССВР, СПОД проводили оценку уровня различных биомаркеров инфекции, однако не указаны временные точки этих измерений, кроме того, у одного пациента могло быть несколько исследований биомаркеров в динамике. Какие именно измерения показателей биомаркеров были включены в исследование и подвергнуты статистической обработке?
2. В отношении проадреномедулина по мнению автора каковы оптимальные перспективы его использования – как биомаркера развития инфекции или как прогностического критерия вероятности неблагоприятного исхода? В случае применения как прогностического критерия – какова практическая значимость?
3. В работе употребляются одновременно термины «синдром системной воспалительной реакции» и «синдром системного воспалительного ответа». В чем принципиальная разница между терминами?
4. В подглаве 2.4 «Методы статистической обработки» указано, что статистически значимыми принимали различия между показателями при $p < 0,05$. Однако в примечаниях к рисункам 1, 10, 11 применяется формулировка $p \leq 0,05$. Это техническая ошибка или при $p = 0,05$ различия между признаками также считались статистически значимыми?
5. Некорректно употребляется термин «статистическая достоверность» и «достоверность», взамен должного – «статистическая значимость».
6. В тексте встречаются редкие опечатки, появляются сокращения терминов, которые не введены по тексту ранее.

Указанные замечания не несут принципиального значения и не снижают качество и значимость диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Малининой Дарьи Анатольевны «Сравнительная характеристика биомаркеров инфекции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – дифференциальной диагностики причин развития синдрома системной воспалительной реакции, синдрома полиорганной дисфункции и определения прогноза этих состояний у реанимационных пациентов в различных клинических ситуациях, имеющей

существенное значение для развития анестезиологии и реаниматологии. По объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне и практической значимости полученных результатов, методическому обеспечению и статистическому анализу полученных данных диссертация Малининой Д.А. на тему: «Сравнительная характеристика биомаркеров инфекции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 с изменениями от 26.05.2020, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии
института усовершенствования врачей
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
главный врач стационара
Гусаров Виталий Геннадьевич



Подпись Гусарова В.Г. заверяю
Заместитель генерального директора
по научной и образовательной деятельности,
кандидат медицинских наук



А.А. Пулин

30 марта 2022г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70.

Телефон: +7 (499) 464-03-03

e-mail: gusarov1974@mail.ru