

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук

Журавеля Сергея Владимировича

на диссертационную работу Акмаловой Регины Валерьевны по теме:

«Продолжительная заместительная почечная терапия с сорбцией цитокинов как компонент интенсивной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.12 – «Анестезиология и реаниматология»

Актуальность темы выполненной работы.

Стремительное распространение нового заболевания, вызванного SARS-CoV-2, которое переросло в пандемию поставило перед научным мировым сообществом целый комплекс задач. Волна летальных исходов захлестнула страны с высоким уровнем жизни и высокотехнологичными возможностями оказания медицинской помощи. Поиск безопасных и эффективных методов лечения тяжелого течения заболевания являлся приоритетным направлением интенсивной терапии. Так, было проведено множество клинических исследований по изучению эффективности и безопасности широкого спектра различных фармакологических лекарственных средств, применяющихся при других заболеваниях. Неудовлетворительные результаты лечения способствовали постоянному поиску способов модификации проводимой терапии, а появляющиеся новые данные о патогенезе развития критического состояния использовались в качестве обоснования для применения при Covid-19 новых технологий интенсивной терапии. Так, с 2020 по октябрь 2023г. вышло 18 версий Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку происходит путем прикрепления поверхностного структурного белка (S-белка), расположенного на поверхности вириона, к интегральному белку плазматической мембраны ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) клетки-хозяина. S-белок

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 220 от 06.02.2024 г.
Приложение на — листах

SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 с родством, превышающим таковой у SARS-CoV в 10–20 раз. Наивысший уровень экспрессии сериновой протеазы ТСП-2, необходимой для слияния вибриона с клеткой-хозяина, находится в респираторном тракте. При этом АПФ2 располагается на поверхности миокардиоцитов, эндотелиальных клеток артериальных и венозных сосудов, желчных протоков, клетках почечных канальцев, эпителии нервной системы и в нервных окончаниях.

Методы заместительной почечной терапии (ЗПТ) имеют точку приложения при развивающемся остром почечном повреждении, других органных дисфункциях, а также при неадекватной провоспалительной реакции иммунной системы. Однако рекомендации по применению данных методик при COVID-19 противоречивы и неоднозначны.

Сохранение вероятности очередного подъема уровня заболеваемости вследствие заражения вирусом SARS-CoV-2 или его аналогами, делает исследование по анализу роли экстракорпоральных гемокорректирующих методик и, в частности, продолжительной гемофильтрации с сорбцией, при тяжелых формах Covid-19 актуальным.

Научно- квалификационная работа Акмаловой Регины Валерьевны, посвященная изучению эффективности заместительной почечной терапии с сорбцией цитокинов в лечении тяжелых течения COVID-19 является актуальной и имеет научную новизну.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

В процессе проведения исследования были использованы, современные, полностью соответствующие поставленным целям и задачам клинические лабораторные и инструментальные методы исследования. Использование современных методов статистического анализа, соответствующих принципам доказательной медицины, подтверждает полученные результаты, что позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту. Самостоятельные рассуждения автора,

представленные в порядке обобщения результатов, последовательно вытекают из целей и задач работы и имеют важное практическое применение. Результаты работы доступно изложены грамотным языком и наглядно отражены в виде таблиц и рисунков. Основанием для работы послужило достаточное количество клинического материала, включающего в себя результаты ретроспективного исследования 395 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, из них 91 была выполнена продолженная ГДФ с сорбцией. Кроме того, анализ развития дисфункции почек проведен у 3806 пациентов, которые находились на лечении с инфекцией COVID-19 на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Показанием для применения продолжительной гемофильтрации с сорбцией являлось ухудшение состояния пациента с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне высокого и нарастающего уровня С-реактивного белка (выше 100 мг/л), ферритина (более 600 мкг/л), прогрессирующей лимфопении. Данные об уровне и изменении ИЛ-6 и ИЛ-18 проанализировали у 69 больных COVID-19 из группы «А», которым в процессе интенсивной терапии применили гемофильтрацию с сорбцией.

Статистический анализ полученных данных проводился автором с использованием статистической программы «SPSS Statistics v.21.0. и являлся обоснованным. Так, статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия Манна–Уитни, внутригрупповые изменения определяли по критерию Вилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовался корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Факторы риска неблагоприятного исхода оценивали с помощью модели логистической регрессии.

Выводы диссертации логически вытекают из представленных результатов работы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам

исследования. Практические рекомендации имеют высокую практическую значимость и могут быть использованы в клинической практике. Полученные данные и разработанные алгоритмы внедрены в клиническую практику, активно используются в работе отделения анестезиологии и реанимации.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации для научной и практической деятельности.

Диссертация на тему: «Продолжительная заместительная почечная терапия с сорбцией цитокинов как компонент интенсивной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией» имеет высокую практическую значимость как для научной, так и для практической сферы деятельности:

- Выявлена частота почечной дисфункции у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией
- Определено положительное влияние продолжительной гемофильтрации с сорбцией на исход лечения при тяжелом течении COVID-19.
- Результаты работы позволили инициировать применения методов применения гемофильтрации с сорбцией независимо на ранней стадии заболевания независимо от выраженности почечной дисфункции.
- Результаты исследования свидетельствуют, что применение ГФ в сочетании с сорбцией цитокинов в течение от 24 до 72 ч снижает проявления «цитокинового шторма», при этом, не увеличивает частоту как тромбозов, так и кровотечений.
- Применение продолжительной гемофильтрации с сорбцией снижает уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18), особенно на начальной стадии заболевания при умеренном распространении поражения легких (КТ-2), а также других маркеров системной воспалительной реакции.
- установлено, что чем более эффективна сорбция в количественном снижении маркеров цитокинового шторма (ИЛ-6, СРБ), тем благоприятнее исход.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации.

Диссертация изложена в классическом стиле на 101 странице печатного текста и наглядно иллюстрирована 23 таблицами и 10 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение демонстрирует актуальность проводимого исследования, в полной мере обосновывает научную новизну и практическую значимость диссертации.

Первая глава представляет собой обзор литературы, посвященный развитию дисфункции почек и острого почечного повреждения при COVID-19, а также перспективам использования экстракорпоральной детоксикации как метода интенсивной терапии в лечении тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

Виремия SARS-CoV-2 ассоциирована с внедрением в клетки вируса путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) через субъединицу S1. В клинической картине у инфицированных пациентов преобладает тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная диффузным альвеолярным повреждением, но рецепторы АПФ-2 имеются в том числе и в почках. Исследователи выделяют три основных механизма повреждения почек: прямое действие цитокинов, перекрестное органное повреждение и повреждение в результате системного воспалительного процесса. Эти механизмы взаимосвязаны и имеют важное значение при выборе тактики экстракорпоральной терапии. Огромный опыт лечения таких пациентов во всем мире, тем не менее оставляет многие вопросы, в том числе относящиеся к аспектам использования экстракорпоральных технологий, и четкие показания кому, когда и зачем проводить сорбцию биологически активных веществ, окончательно не сформулированы.

Во второй главе последовательно описаны материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Включены данные о 3 806 пациентах, госпитализированных в клинику, основной пул исследования составили 395 больных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Разделение пациентов на группы научно обосновано. Продолжительную гемофильтрацию с сорбцией применили у 91 пациента и эти пациенты составили группу «А». Группу сравнения («Б») составили 56 пациентов, которые получали лечение в условиях ОРИТ без ЗПТ.

Третья глава отражает результаты проведенных исследований. Результаты показали, что почечная дисфункция у больных COVID-19 встречалась довольно часто, однако в большинстве случаев она не выходила за рамки 1-й стадии острого почечного повреждения (ОПП) по классификации KDIGO (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) и в случае благоприятного течения процесса на фоне проводимого лечения постепенно регрессировала. При неблагоприятном течении заболевания и прогрессировании органной дисфункции, в том числе из-за присоединения или прогрессирования бактериальной инфекции (обычно это происходило на 6–8-х суток и позже) имела место вторая волна возникновения нарушения почечной функции. в первом случае можно было считать это одним из проявлений Covid-19 вследствие развивающегося системного воспаления при вирусном воздействии, то во втором - результатом дополнительного, связанного с последствиями «цитокинового шторма» прогрессирования заболевания. Это обосновывало применение продолжительной гемофильтрации с сорбцией в упреждающем режиме не по почечным, а по «внепочечным» показаниям (для уменьшения выраженности цитокинемии, как ключевого звена патогенеза). Частота развития почечной дисфункции у

госпитализированных пациентов, включенных в исследование составила 19%, а у поступивших в ОРИТ -41%. Автор отмечает, что чем больше легочной ткани вовлечено в патологический процесс (КТ-4), тем ниже была концентрация в крови ИЛ-6 и ИЛ-18. Корреляция между этими показателями подтверждена при использовании дисперсионного анализа (ANOVA).

Оценка системы гемостаза после завершения гемофильтрации с сорбцией с помощью тромбоэластографии показала, что все показатели, отражающие как внешний (EXTEM), так и внутренний (INTEM) пути коагуляции, не только не вышли за пределы нормы, но и, наоборот, пришли в норму в тех случаях, когда исходно они ей не соответствовали. При проведении процедуры использовали цитратную антикоагуляцию. Результаты автора подтвердили корреляционную связь между повышением уровня D-димера и летальным исходом, отмечено в том числе и значимое нарастание концентрации этого показателя после сорбции. Появление D-димера в кровотоке связано с разрушением фибринового сгустка после активации фибринолитической системы. Автор отмечает, что снижение фибриногена и одновременное уменьшение концентрации сериновых протеаз (не только активатора плазминогена, но и его ингибитора – PAI) было обусловлено удалением их из крови при проведении продолжительной гемофильтрации с сорбцией и эти изменения свидетельствовали как об уменьшении субстрата для тромбообразования, так и о снижении активности факторов, связанных с этим процессом.

В заключении представлена краткая характеристика работы, обосновано использование продолжительной гемофильтрации с сорбцией по «внепочечным» показаниям в упреждающем режиме с целью уменьшения проявлений «цитокинового шторма» и создания условий для обрыва цепи негативных патофизиологических изменений, обуславливающих неблагоприятный исход при тяжелом течении COVID-19, показано, что ГДФ в комбинации с сорбцией следует применять в составе комплексной интенсивной терапии.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, имеющими несомненную ценность. Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Содержание автореферата полностью отражает основные результаты диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых ВАК научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Принципиальных замечаний по диссертации Акмаловой Регины Валерьевны нет.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа на тему: «Продолжительная заместительная почечная терапия с сорбцией цитокинов как компонент интенсивной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – «Анестезиология и реаниматология» является законченной научно- квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований достигнута важная цель –определено влияние гемофильтрации с сорбцией на исходы лечения тяжелобольных пациентов COVID-19 и установлено место этой технологии в комплексной интенсивной терапии новой коронавирусной инфекции.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов исследования диссертационная работа Акмаловой Регины Валерьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает

Ученый секретарь к.м.н. Шахова Ольга Борисовна