

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

№ _____

На № _____

от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НИИ КПССЗ
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

 О.Л. Барбараш

04 _____ 2023 г.



Отзыв ведущей организации
о научно-практической значимости диссертационной работы
Малининой Дарьи Анатольевны
**«СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ У
ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ»**,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность темы исследования

Распространенность инфекционных осложнений в отделениях реанимации как в виде первичного сепсиса, так и в варианте нозокомиальной инфекции и госпитального сепсиса весьма высока. Несмотря на введение с 2016 года обновленных дефиниций «Сепсис 3», полноценной замены клинического фенотипа системного воспаления до сих пор не произошло. Имеющие на данный момент в распоряжении практических реаниматологов параметры, характеризующие так называемый гуморальный ответ (лейкоциты, сдвиг формулы) и биохимические характеристики полиорганной недостаточности весьма неспецифичны, что диктует потребность в поиске биомаркеров, способных в соответствии с критериями биомаркеров SMART усилить роль биомаркерной стратегии в принятии решений (решения по тяжести пациента и риск-стратификации, назначении или отмене антибиотикотерапии, использовании методов очищения крови и прочее). Отдельный вызов, который возник в ходе формирования стратегии лечения реанимационных пациентов с новой коронавирусной

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 91 от 21.04.2023.
Приложение № _____

инфекцией – это дифференциация стерильного и инфекционного системного воспаления, что также оказалось затруднительно без использования соответствующих биомаркеров. Актуальность работы автора не вызывает сомнения.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В проведенном исследовании впервые получены новые данные, совокупность которых определяет научную новизну диссертационной работы.

Показано, что пресепсин для диагностики бактериальной инфекции и сепсиса обладает большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с другими биомаркерами, в частности прокальцитонином и С-реактивным белком. Автором определено, что пресепсин является информативным биомаркером инфекции у пациентов с нейтропенией. Показано, что в отличие от прокальцитонина у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек могут наблюдаться ложноположительные значения пресепсина, что ограничивает его применение для исключения инфекции у пациентов данной группы. Установлено, что у пациентов после травматичных оперативных вмешательств без признаков бактериальной инфекции в первые сутки определяется повышение как пресепсина, так и прокальцитонина, что не превышает показатель уровня пресепсина в послеоперационном периоде его диагностического порога, подтверждающего развитие системной инфекции. Впервые проведена сравнительная характеристика биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с НКИ, получавших различные варианты противовоспалительной терапии. Показано, что у пациентов, получающих терапию моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 при присоединении бактериальной инфекции, уровень прокальцитонина не достигает имеющихся диагностических значений. Впервые определена точка cut-off (0,17 мкг/л) прокальцитонина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, получающих терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 для подтверждения присоединения бактериальной инфекции. Показано, что уровень проадреномедуллина при развитии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции достоверно не изменялся при присоединении бактериальной инфекции. Данная находка ограничивает использование данного маркера для дифференциальной диагностики и решении вопроса о назначении антибактериальной терапии. Показано, что повышение проадреномедуллина коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса и исходом заболевания. Определена точка cut-off проадреномедуллина для оценки риска развития неблагоприятного исхода. На основе полученных данных разработаны прогностические модели исхода НКИ тяжелого течения.

Выводы и основные положения сформулированы кратко, соответствуют поставленным цели и задачам, отражают содержание диссертационной работы, ее основные результаты и их научную новизну.

Значимость для медицинской науки и практики результатов диссертации

Автор доказал, что наибольшей информативностью для подтверждения разви-

тия бактериальной инфекции у пациентов в отделение реанимации обладает пресепсин и прокальцитонин. Ограничениями использования пресепсина, как биомаркера бактериальной инфекции, является нарушение выделительной функции почек с развитием острого почечного повреждения/хронической болезни почек тяжелой степени.

Прокальцитонин может быть использован для исключения или подтверждения бактериальной ко- и суперинфекции у пациентов с вирусной пневмонией (COVID-19). Ограничением использования прокальцитонина, как биомаркера бактериальной инфекции является антицитокиновая терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. Повышение проадреномедуллина у пациентов в реанимации наблюдалось как при развитии вирусной пневмонии, так и бактериальной. Его повышение ассоциировано с тяжестью течения заболевания, максимальных значений он достигает у пациентов с септическим шоком и в группе «умерших» больных. Проадреномедуллин показывает высокую прогностическую значимость для оценки тяжести заболевания и риска развития летального исхода, в том числе и у пациентов с COVID-19.

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

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования используются на кафедре анестезиологии и реаниматологии в учебном процессе по дисциплинам «Анестезиология - реаниматология» и в процессе последипломного обучения врачей анестезиологов-реаниматологов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

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

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и планировании исследования, формулировании его цели и задач. Им лично проведен анализ историй болезней пациентов, забор биологического материала, выполнены клиничко-лабораторные исследования, статистически обработаны, проанализированы и обсуждены результаты, оформлен иллюстративный материал и текст диссертации, лично или в соавторстве подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Диссертационная работа выполнена с высокой степенью достоверности полученных результатов, подтвержденной достаточным объемом клинического материа-

ла и использованием современных методов. Цель исследования сформулирована корректно и мотивированно вытекает из современного состояния проблемы, которая объективно отражена в представленном обзоре литературы. Задачи четко подчинены решению поставленной цели, что формирует представление о работе, как о целостном исследовании. В работе применены современные и объективные методы анализа данных. Основные положения диссертации позволяют рассчитывать на их широкое применение в практическом здравоохранении.

Диссертационная работа характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач исследования. Диссертация 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 авторов). Диссертация содержит 9 таблиц, находящихся в тексте, 23 рисунка.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы, определены ее цель и основные задачи, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора. В главе «Обзор литературы» представлены современные сведения по направлению исследования, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационной работы. Глава «Материал и методы исследования» содержит развернутое описание объекта и лабораторных методов исследований, критериев статистического анализа результатов. Глава «Результаты исследования» структурирована на подразделы, в которых приводится полное описание полученных в работе данных. Глава иллюстрирована наглядными таблицами и рисунками. В главе «Обсуждение результатов» и разделе «Заключение» представлен сводный анализ полученных результатов с привлечением данных литературы.

Выводы сформулированы кратко, в тезисной форме в соответствии с задачами диссертационной работы.

Автореферат отражает содержание и основные разделы диссертационной работы.

Результаты проведенного исследования широко обсуждены научным и медицинским сообществом на региональных, всероссийских и международных съездах, конгрессах и научно-практических конференциях.

По теме исследования опубликовано 4 научных работы, все 4 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 публикация в журнале, входящем в международную базу данных Scopus. Они полностью отражают основные результаты проведенного исследования.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет, однако есть вопросы, задающиеся с целью подчеркнуть высокий научный потенциал диссертанта:

1. Как выглядит динамика пресепсина на фоне проведения методов заместительной почечной терапии?

2. Могут ли быть использованы такие маркеры, как пресепсин и проадреномедуллин для обоснования старта или прекращения антибиотикотерапия? В варианте изолированно используемых маркеров или в сочетании с клиникой? Известно, что попытки использовать для аналогичных целей прокальцитонин к успеху не привели.

Заключение

Диссертация Малининой Дарьи Анатольевны «Сравнительная характеристика биомаркеров инфекции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи для дифференциальной диагностики причин развития системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции в различных клинических ситуациях, имеющей существенное значение для развития анестезиологии и реаниматологии. Работа 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 г. с изменениями от 26.05.2020 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии НИИ КПССЗ (протокол № 4 от 29 марта 2023 года) и утвержден на Ученом совете НИИ КПССЗ (протокол № 4 от 31 марта 2023 года).

Заместитель директора по научной и лечебной работе, доктор медицинских наук, профессор

Григорьев
Евгений Валерьевич

Подпись удостоверяю:

Снег  *Евгений Валерьевич*
31.03.2023г.

Данные об авторе отзыва:

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук (14.01.20 - анестезиология и реаниматология, 14.03.03 - патологическая физиология), профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, web-сайт: <https://kemcardio.ru/>

Тел.: +7 (3842) 643-308 (раб.), +7 (903) 908-27-70 (моб.).

Адрес электронной почты: grigev@kemcardio.ru