

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Солодова Александра Анатольевича на диссертацию Квасникова Артема Михайловича на тему: «Прогностическая значимость маркеров воспаления и апоптоза у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность исследования

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала значительное влияние на все сферы современной медицины. Высокая контагиозность, тяжелое течение болезни и значительные показатели летальности выделили данную нозологию в ряд особо опасных заболеваний. Отличительным признаком новой коронавирусной инфекции стала COVID-19 пневмония, стремительное развитие которой формировало выраженную дыхательную недостаточность, определявшую яркие клинические проявления. Позднее была сформулирована концепция гиперергической реакции иммунитета в ответ на попадание в организм вируса, развитие системного эндотелиита и микротромбозов. Большие силы специалистов были брошены на выяснение патогенетических механизмов коронавирусной инфекции COVID-19, понимание процессов, определяющих поражение внутренних органов и систем человека, создание эффективных методов лечения. Особого внимания требуют пациенты с осложненным течением и неблагоприятным исходом заболевания. Агрессивные методы лечения, применяемые в специализированных протоколах терапии COVID-19 пневмонии, не

рационально использовать всем пациентам с новой коронавирусной инфекцией ввиду высокого риска формирования осложнений. Своевременное начало интенсивной терапии, в том числе с применением цель-ориентированной иммунокоррекции, активной гепаринотерапии, различных способов респираторной поддержки, экстракорпоральных методов органопротекции, позволяют предотвратить тяжелое течение заболевания и спасти многие жизни пациентов. В связи с этим высокую актуальность имеют работы, направленные на выявление прогностических факторов, характерных для неблагоприятного течения коронавирусной инфекции COVID-19. Представленная автором работа, сконцентрирована на ранней лабораторной диагностике изменений в состоянии организма, выявлении маркеров воспаления, динамический анализ которых в совокупности с клинической картиной позволит предположить сценарий развития заболевания и своевременно начать адекватную терапию. Исследование А.М. Квасникова представляет большой научно-практический интерес, результаты которого можно экстраполировать на другие виды инфекционных критических состояний.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций**

Каждая из сформулированных автором задач обоснована теоретически и логично вытекает из цели исследования. Достоверность проведенных исследований и обоснованность научных положений работы подтверждены большим клиническим материалом. В исследование были включены 93 пациента, потребовавших интенсивной терапии в реанимационных отделениях Научно-исследовательского института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. Диссертационная работа выполнена на основании применения высокотехнологичных способов инструментальной диагностики, в том числе лучевых методик обследования, наиболее современных методов лабораторной диагностики, включая клинико-лабораторные,

иммунологические методики, современных аппаратов анестезиологического и реанимационного обеспечения, актуальных стратегий интенсивной терапии, с применением всех способов респираторной поддержки, экстракорпоральной органопротекции, контроля гемодинамики и газообмена. Автором использовано измерение большого количества параметров, отражающих выраженность эндогенного воспаления, состояние гомеостаза, нарушения микроциркуляции, поражение внутренних органов и систем на различных сроках от начала заболевания. Дополнительно к стандартному объему лабораторного мониторинга выполнен контроль маркеров апоптоза.

Методически точная статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью специальных программ. Использованы необходимые статистические критерии для подтверждения достоверности полученных данных, выявления корреляционной зависимости, определения диагностической и прогностической ценности потенциального предиктора. Вычисления производили при помощи современных библиотек языка программирования python 3.10.6: pandas 1.4.4, numpy 1.23.2, sklearn 1.0.2, scipy 1.9.1, statsmodels 0.13.2, lifelines 0.27.3.

Таким образом, можно заключить, что в исследование включено достаточное число пациентов, получивших современное обследование и лечение, позволяющее сформировать репрезентативные группы в зависимости от варианта течения и клинко-неврологического исхода заболевания, которые были обработаны с помощью адекватных способов статистического анализа.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации выполненного исследования убедительно аргументированы, логично вытекают из его содержания и основаны на результатах анализа собственного материала. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации изложены конкретно и могут служить в качестве руководства при маршрутизации и выбора стратегии лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. Основные результаты и

положения диссертационной работы могут быть использованы в лекционных курсах и практических занятиях по анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и инфекционным болезням.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые проведена детальная оценка лабораторных показателей, отражающих выраженность «цитокинового шторма» и процессов апоптоза у пациентов с различными вариантами течения новой коронавирусной инфекции в различные сроки от начала заболевания. Получены новые данные о прогностической значимости маркеров воспаления при COVID-19 пневмонии. Впервые выявлены пределы уровней показателей апоптоза и системного воспаления, характерные для неосложненного или осложненного вариантов течения, благоприятного или неблагоприятного исходов заболевания. Оценены чувствительность и специфичность лабораторных показателей для прогнозирования сценария и исхода заболевания на пике «цитокинового шторма» (5-12 сутки) и на второй-третьей неделе от начала заболевания. На основании полученных данных автором предложен прогностический комплекс маркеров у реанимационных пациентов с COVID-19 пневмонией.

Значимость для науки и практики

Практическая значимость проведенного исследования состоит в возможности использования маркеров воспаления и апоптоза для ранней диагностики осложненного течения и летального исхода заболевания у реанимационных пациентов с COVID-19 пневмонией. С целью оптимизации маршрутизации, тактики ведения и улучшения исходов у реанимационных пациентов с коронавирусной инфекцией сформулированы рекомендации на основании прогностического комплекса маркеров апоптоза и воспаления. Автором разработаны и внедрены в клиническую практику показания для

госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, показания для патогенетической, антибактериальной и терапии, направленной на профилактику тромбоэмболических осложнений, направленные на улучшение качества медицинской помощи и исход заболевания у реанимационных пациентов с COVID-19 пневмонией.

Практические рекомендации, представленные в квалификационной работе, применяются на практике отделений реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Положения диссертационного исследования используются для обучения ординаторов и аспирантов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени были представлены и обсуждены на двух отечественных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 публикации в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Представленные публикации полностью отражают содержание и результаты работы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и недостатки работы

Диссертация изложена на 170 страницах, сконструирована в классическом стиле. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который содержит 133 источника (36

отечественных и 97 зарубежных). Текст диссертации включает 24 таблицы и 62 рисунка.

Обзор литературы занимает достаточный объем диссертационной работы, представлен на 37 листах. В разделе представлена современная концепция по этиологии и патогенезу COVID-19 пневмонии. Большое внимание уделено вопросам иммунных реакций и запрограммированной гибели клеток в стандартных ситуациях и на фоне коронавирусной инфекции. Подробно описаны механизмы защитных реакций организма в ответ на вирусную инвазию. Представлен обзор маркеров вирусного повреждения и апоптоза. Таким образом автор постепенно подводит нас к проблеме дифференциальной диагностики различных вариантов течения заболевания на основании как клинической и инструментальной оценки состояния, так и лабораторных методов контроля, которые потенциально могут обладать высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирования дальнейшего сценария болезни. Таким образом, обзор литературы полностью охватывает основные направления исследования, отражает глубокие познания автора в представленной теме и раскрывает современное состояние проблемы.

Во второй главе представлены общая характеристика клинических наблюдений, методов диагностики и обследования пациентов, стратегий интенсивной терапии, подробно изображен дизайн исследования диссертационной работы. Описаны критерии распределения пациентов по группам в зависимости от течения заболевания, наличия или отсутствия осложнений, благоприятного и неблагоприятного исходов заболевания. Обращает на себя внимание более старший возраст пациентов, которые имели неблагоприятный исход, а также стратегия ранней трахеостомии (в первые трое суток от поступления в ОРИТ), что не всегда необходимо к действию. Достаточно подробно описаны показания к экстракорпоральным методам мембранной оксигенации, хотя этот метод лечения был использован только у одного пациента и, возможно, несколько нарушает целостность выборки

оцениваемых пациентов. Хотя со статистической точки зрения это не является значимой ошибкой.

Третья глава включает в себя результаты исследования автора по оценке системных маркеров воспаления у реанимационных пациентов с COVID-19 пневмонией. В начале главы представлена информация по длительности пребывания пациентов в реанимационном отделении и стационаре, частоте и длительности методов респираторной поддержки. Во второй группе (пациенты с осложненным течением заболевания) длительность проведения искусственной вентиляции легких составила в среднем 45 суток, при этом длительность нахождения в ОРИТ (где проводят инвазивную вентиляцию легких) значительно меньше и составила в среднем 21 сутки, и даже общий срок нахождения пациента в стационаре был меньше, а именно в среднем 31 сутки. Автору необходимо прокомментировать такие результаты, либо изменить подачу данных, где вместо средних величин будут использованы перцентили. Кроме того, в этом разделе немного не хватает информации о частоте проведения интубации трахеи (либо частоте применения ларингеальной маски в сравнении с эндотрахеальной трубкой). Это считаю важным, так как инвазивная ИВЛ (ассоциированная с интубацией трахеи) сопровождается ростом числа инфекционных осложнений у критических пациентов, что возможно определяет наряду с другими факторами более высокую частоту инфекций в 3 группе. А также интересно было бы сравнить частоту летальных исходов в трех группах пациентов данного исследования, данных о которой не представлено. Еще пожелание автору чуть конкретнее обосновать выбор двух точек для контроля лабораторных показателей. Обычно для пациентов в критическом состоянии определяющими для прогноза являются первые 2-3 суток (исходная тяжесть состояния и выраженность повреждения больного), а также 6-8 сутки (присоединение инфекционных осложнений) от начала заболевания или травмы. Возможно 5-12 сутки для пациентов с COVID-19 пневмонией были выбраны в связи с тем, что особенностью данных больных 4-5 дней лечится дома, а затем уже в тяжелом

состоянии обращаться в стационар. Но 14-18 сутки для контрольной точки возможно несколько поздноваты, так как хочется как можно раньше понять динамику изменения состояния пациента и скорее предпринять необходимые мероприятия для улучшения его состояния. В итоге получается, что 1-я контрольная точка ориентирована на диагностику выраженности воспаления на фоне вирусной пневмонии, а 2-я точка – при бактериальных осложнениях + последствия вирусного повреждения организма.

В целом получены интересные данные, часть из которых была представлена в источниках литературы ранее, но некоторые показатели, а в особенности их совокупный анализ ранее не были использованы. Также представлена структура развившихся осложнений, в которой ведущие места традиционно занимают венозные тромботические осложнения, бактериальная пневмония и сепсис. Автор продемонстрировал существенные различия в маркерах воспаления среди пациентов с неблагоприятным исходом заболевания по сравнению с пациентами 1 и 2 групп в период пика «цитокинового шторма». В главе представлены данные о чувствительности и специфичности различных маркеров воспаления для прогнозирования течения и исхода СЦМШВ-19 пневмонии, выявлены прогностические диапазоны значений для ЛДГ, Д-димера, С-РБ и CD14+HLADR. В пятом подразделе главы представлены данные о прогностической значимости маркеров воспаления на этапе разрешения «цитокинового шторма», что соответствует второй точке исследования. Завершается глава тремя клиническими наблюдениями, которые наглядно иллюстрируют особенности пациентов, подходы к терапии на основании методов диагностики при различной тяжести течения заболевания и конечным исходом заболевания. Примеры дополнены КТ легких, диаграммами динамических изменений маркеров воспаления. Корреляционный анализ показал, что значения CD14HLA-DR+, Д-димера, с-реактивного белка являются наиболее значимыми показателями для прогнозирования исхода и тяжести течения заболевания у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

В четвертой главе выполнено клиническое исследование прогностической значимости маркеров апоптоза у реанимационных пациентов с COVID-19 пневмоний. Автор исследовал уровни параметров, характеризующих выраженность апоптоза, среди пациентов с осложненным и неблагоприятным течением заболевания по сравнению с больными, у которых коронавирусная инфекция протекала без клинически значимых осложнений, в хронологических точках, соответствующих пику «цитокинового шторма» и на этапе восстановления. Большинство исследователей обычно сконцентрированы на контроле показателей воспаления, данная тема изучена достаточно хорошо. Артем Михайлович указал на интересные данные при анализе маркеров апоптоза, которые также можно использовать в клинической практике для прогнозирования дальнейшего развития ситуации. Такой подход может повысить диагностическую ценность лабораторного контроля в выборе тактики интенсивной терапии и маршрутизации пациентов между реанимационным и стандартным инфекционным отделением. Автор выявил, что значительное увеличение белка BAD, невысокое содержание BCL-2, выраженная активация каспазы 9 на фоне лимфопении характерны для пациентов с неблагоприятным течением COVID-19 пневмонии.

Заключение написано в хорошем стиле и полностью отражает суть работы и полученные результаты. Автор суммирует представленные ранее результаты, приводит краткий анализ полученных данных применительно к клинической ситуации. В тексте представлены пороговые значения маркеров воспаления и апоптоза, которые отражают тяжесть состояния реанимационных пациентов и имеют разнонаправленную динамику в зависимости от тяжести течения COVID-19 пневмонии. Важным результатом работы считаю выделение пороговых уровней для маркеров, характеризующих осложненный вариант и неблагоприятный исход коронавирусной инфекции. У пациентов с летальным исходом на этапе «цитокинового шторма» уровни С-РБ составили 66мг/л и более (чувствительность 86% и специфичность 67%), ЛДГ - более 332,0 ед./л

(чувствительность 90% и специфичность 71%), Д-димер - более 2,65 мкг/мл (чувствительность 92% и специфичность 96%), CD14+HLADR+ клеток - менее 55% (чувствительность 92% и специфичность 71%). Сохранение высоких значений маркеров воспаления на 18-21 сутки от начала заболевания было характерно для пациентов с тяжелым течением и плохим прогнозом исхода COVID-19 пневмонии. Контроль показателей, отражающих процессы апоптоза в организме, может дополнить диагностическую ценность лабораторного мониторинга таких больных. Интересным ходом стало применение в тексте «деревьев решений», где на основании классификации полученных данных предложен алгоритм выбора действий для предупреждения негативного течения заболевания. Интерпретация клинической ситуации с принятием решения о начале патогенетической и антибактериальной терапии может помочь улучшить исходы у пациентов с COVID-19 пневмонией.

Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте встречаются единичные стилистические ошибки, которые не влияют на восприятие материала.

В ходе изучения диссертации к автору возникло несколько вопросов:

1. Какой минимальный объем лабораторного мониторинга выраженности воспаления и апоптоза может быть использован в клинической практике для высокой точности прогнозирования течения и исхода заболевания (с учетом экономической эффективности диагностики)?
2. В результате исследования получены данные о высокой чувствительности и специфичности показателей воспаления и апоптоза для определенных групп пациентов. Таким образом, можно ли использовать для прогнозирования течения и исхода заболевания изолированно какой-то один маркер или все-таки необходим совокупный анализ данных совместно с клинической и аппаратной диагностикой?

3. Проявления иммуносупрессии, зафиксированные в работе у пациентов с COVID-19 пневмонией, могут быть обусловлены проводимой терапией биологически активными препаратами и глюкокортикоидами?

4. При анализе результатов лабораторного контроля и исхода заболевания учитывали стратегию и объем специфической терапии коронавирусного заболевания? Например, некоторым пациентам применяли плазму реконвалесценто́в, различные схемы блокаторов интерлейкина, глюкокортикоидов и других подобных препаратов.

Содержание автореферата

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, имеет классическую структуру. Автореферат написан хорошим литературным языком, что позволяет даже не специалистам глубоко проникнуть в проблему и представить важность достигнутых результатов.

Заключение

Таким образом, диссертация Квасникова Артема Михайловича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Прогностическая значимость маркеров воспаления и апоптоза у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной проблемы по усовершенствованию методов диагностики у пациентов с COVID-19, что имеет значение для современной анестезиологии и реаниматологии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(специальность 14.01.20 – анестезиология
и реаниматология)



Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
«24» мая 2023 г.



Подпись д.м.н. Солодова Александра Анатольевича заверяю:

Проректор МГМСУ, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.
Ярыгин Николай Владимирович

«24» мая 2023 г.



ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел.: +7 (495) 609-67-00
E-mail: msmsu@msmsu.ru
Web-сайт: msmsu.ru