

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Квасникова Артема Михайловича «Прогностическая значимость маркеров воспаления и апоптоза у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Диссертационная работа А. М. Квасникова посвящена важной и актуальной проблеме – ранней диагностике осложненного течения и летального исхода у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 с целью предотвращения осложнений при новой коронавирусной инфекции. Актуальность ее обусловлена высокой частотой тяжелой формы заболевания, составляющей по данным литературы приблизительно 15% – 25%, с возможностью летального исхода у 4% – 15% пациентов. На сегодняшний день недостаточно изучена прогностическая ценность маркеров воспаления и апоптоза у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания.

Исходя из этиологии и патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19), заключающегося в специфическом ответе иммунной системы на

клеточную инвазию вируса SARS-CoV-2, частота развития осложнений и неблагоприятного исхода зависит, помимо клинической картины заболевания, от лабораторных маркеров тяжести «цитокинового шторма» и тромботических осложнений: С-реактивный белок, содержание лейкоцитов и лимфоцитов в крови, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Д-димеры, фибриноген.

Дополнительными прогностическими критериями степени тяжести и исхода заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, являются маркеры апоптоза. Среди них авторы исследования выделяют группу, с наиболее значимой диагностической ценностью, включающую в себя молекулы CD14+HLA-DR+, представленные на иммунных клетках (лимфоциты, моноциты), аннексин и аннексин/пропидий положительные апоптотические клетки, проапоптотические белки семейства Bcl2, протеинкиназы B и каспазы. В настоящее время в клинической практике отсутствуют общепринятые подходы интерпретации показателей вирусного повреждения и апоптоза.

Все вышеперечисленное обуславливает поиск дополнительных прогностических критериев диагностики исходов и осложнений COVID-19. Результатом этих исследований может быть улучшение результатов лечения пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в ОРИТ, основанных на оптимизации маршрутизации, тактики ведения, и улучшения исходов. Автор убедительно показал это во введении работы, рационально сформулировав цель и задачи исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна результатов исследования в целом соответствует авторской формулировке и состоит в исследовании структуры клинически значимых осложнений и причин летального исхода у пациентов в ОРИТ с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Выявлена высокая частота тромбозов вен верхних и/или нижних конечностей, тромбоэмболии легочной

артерии, клинически значимых геморрагических осложнений, инфекционных осложнений и полиорганной дисфункции. При этом непосредственной причиной летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, являются сепсис и тромбоэмболия легочной артерии.

На следующем этапе исследования изучены уровни маркеров апоптоза и воспаления, их динамика при осложненном и неосложненном течении, благоприятном и летальном исходе у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Выявлены значимые предикторы для прогнозирования осложненного течения COVID-19 и летального исхода у пациентов на этапе «цитокинового шторма» такие как ЛДГ, Д-димеры, С – реактивный белок (СРБ), CD14+HLA-DR+ моноциты, уровень лимфоцитов, находящихся на ранней стадии апоптоза, абсолютное количество погибших лейкоцитов, содержание проапоптотического белка BAD.

В ходе диссертационного исследования проведен корреляционный анализ между маркерами апоптоза и воспаления у пациентов с развитием пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между тяжестью состояния пациента (по шкалам NEWS и SOFA), степенью поражения легких по данным КТ и максимальным уровнем Д-димеров, СРБ, ЛДГ, фибриногеном, содержанием лимфоцитов, CD14+HLA-DR+ моноцитов.

Основной результат работы, определяющий ее научную значимость, заключается в создании диагностической модели, которая на основании комбинации маркеров воспаления и апоптоза, достоверно прогнозирует развитие осложненного течения заболевания и летальный исход у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Практическая ценность работы обусловлена тем, что полученные данные позволили создать диагностическую модель для определения показаний для госпитализации в ОРИТ, для проведения этиотропной и

патогенетической терапии, направленной на профилактику инфекционных и тромбоэмболических осложнений с целью улучшения качества медицинской помощи и исхода заболевания у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

На основании применения прогностического комплекса маркеров апоптоза и воспаления сформулированы рекомендации для незамедлительного направления в ОРИТ с целью проведения комплекса патогенетической терапии и использования соответствующих методов профилактики развития тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Сформулированы показания для перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение основанные на динамике уровня лимфоцитов.

Продемонстрирована прогностическая значимость показателей динамики количества CD14+HLADR+ клеток и уровня прокальцитонина для определения целесообразности начала и своевременной коррекции антибактериальной терапии у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Структура и содержание работы.

Диссертация А. М. Квасникова изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав, отражающих результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 133 источника, из них 36 на русском языке и 97 иностранных источников. Работа содержит 62 рисунка и 24 таблицы. Полученные в ходе исследования данные проиллюстрированы тремя клиническими наблюдениями.

В работе использован научный стиль изложения материала. Все выводы логически вытекают из полученных автором данных, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают содержание и основные положения диссертационной работы.

Диссертант в своей работе использовал соответствующие задачам системно-структурные, описательные и статистические методы исследования, что позволило доказать целесообразность применения прогностической модели, основанной на лабораторных показателях воспаления и апоптоза, для улучшения качества медицинской помощи и исхода заболевания у реанимационных пациентов в различные периоды течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Достоверность итогов работы не вызывает сомнения. Она в должной мере обусловлена рациональным дизайном исследования, достаточным количеством клинических наблюдений, корректным разделением их на группы, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Объективность и обоснованность полученных данных достигнута корректным статистическим анализом.

Сравнительный анализ количественных признаков выполняли с помощью критерия Манна-Уитни, теста Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ основан на ранговом методе Спирмена. Прогностическая значимость потенциального предиктора устанавливалась ROC-анализом и тест Каплана-Майера. В ходе исследования использованы поправки на множественное тестирование методом Холма.

Практические рекомендации легко выполнимы.

Основные вопросы, которые возникли при изучении диссертационного исследования могут быть сформулированы для дискуссии в процессе публичной защиты следующим образом:

1. В ходе проведения исследования, с целью прогнозирования тяжести и исхода заболевания использован метод построения деревьев принятия решений. Нашли ли полученные данные отражение в предложенном Вами прогностическом комплексе?
2. Возможно ли включение маркеров апоптоза в современные рекомендации по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции?

Хотелось бы услышать точку зрения Артема Михайловича, на указанные вопросы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в научном и учебно-методическом процессах на кафедрах анестезиологии и реаниматологии медицинских вузов, а также в практической работе врачей отделений реанимации и интенсивной терапии лечебных учреждений.

К моменту защиты диссертации результаты исследования внедрены в работу в рутинную клиническую практику в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

По результатам исследования автором опубликовано 5 научных работ, из них две статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, одна статья в издании, индексируемом в международной базе Web of Science. Материалы диссертационной работы были представлены на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» и 62 сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Замечания к работе.

Существенных замечаний по оформлению диссертации нет, имеются отдельные опечатки в оформлении списка литературы.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы вопросов и замечаний по его содержанию нет.

Заключение.

Диссертация Артема Михайловича Квасникова, на тему «Прогностическая значимость маркеров воспаления и апоптоза у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для анестезиологии и реаниматологии – создание диагностической модели на основе маркеров воспаления и апоптоза, для прогнозирования осложненного течения заболевания и летального исхода у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа 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, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания № 36 от 5 мая 2023 года.

Начальник кафедры (клиники)
военной анестезиологии и реаниматологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ –
Главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ
доктор медицинских наук, профессор

Щеголев Алексей Валерианович



Подпись Щеголева А.В. заверяю
Начальник отдела (ОИР и ПИПК)
полковник м/с Д. Овчинников
25 мая 2023.