

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
академика РАН Кушлинского Николая Евгеньевича
на диссертационную работу Вершининой Марины Германовны
«Диагностика сепсиса на основе микробиологических,
молекулярно-генетических и иммунохимических исследований»,
представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Вершининой М.Г. посвящена важной проблеме современной медицины - разработке новых подходов для верификации и прогнозирования течения септических состояний у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, совершенствованию методов лабораторной диагностики сепсиса, для решения которой автор предлагает разработанный клиничко-лабораторный алгоритм ранней диагностики септических состояний и коррекции интенсивной терапии, внедрение которого в клиническую практику может способствовать снижению числа летальных исходов при развитии сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции.

Сепсис, как разновидность критического состояния организма, относится к одной из самых актуальных и сложных проблем современной медицины. В настоящее время наблюдается рост заболевания сепсисом с формированием синдрома полиорганной недостаточности, с сохраняющимся высоким уровнем летальности. Во многом это связано с тем, что в большинстве случаев, сепсис и синдром системной воспалительной реакции диагностируется на поздних стадиях из-за бессимптомного протекания начала заболевания. Это, в свою очередь, приводит к несвоевременному и неэффективному лечению пациентов. Несмотря на пристальный интерес к изучению этого вопроса, наличие различных руководств и опубликованных алгоритмов, помогающих в ранней диагностике сепсиса, до настоящего

времени существуют проблемы поиска метода, гарантирующего возможность быстрой лабораторной диагностики септических состояний у пациентов в реанимационных отделениях. Диагностика, основанная на использовании одного лабораторного метода, не способна обеспечить достаточную точность обследования пациентов при развитии септических состояний.

Результаты научных исследований последних десятилетий показывают значимость получения информации о возбудителе инфекции, применяемой антибактериальной терапии, важность системного подхода к лабораторной диагностике септических состояний. Таким образом, использование совокупности микробиологических, молекулярно-биологических и иммунохимических методов могут обеспечить не только точную лабораторную диагностику, но и уточнять патогенез заболевания. Разработка новых, комплексных подходов и совершенствование методов лабораторной диагностики сепсиса гарантируют возможность ранней диагностики, мониторинга и прогноза неблагоприятных исходов в условиях генерализации инфекции.

В связи с вышесказанным диссертационная работа Вершининой М.Г., направленной на разработку новых подходов для верификации и прогнозирования течения септических состояний у больных отделений реанимации и интенсивной терапии, совершенствованию методов лабораторной диагностики сепсиса, своевременна и актуальна.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Вершининой М.Г. не вызывает сомнений и обоснована тем, что автором разработан и внедрен в клиническую практику новый подход к диагностике сепсиса и синдрому системной воспалительной реакции, позволяющий выявить пациентов на ранней стадии заболевания с высокой чувствительностью и специфичностью.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов микробиологических и молекулярно-генетических исследований у пациентов

реанимационных отделений. Показана значимость определенных биомаркеров, позволяющих проводить диагностику, мониторинг и прогноз неблагоприятных исходов септических состояний.

Впервые проанализирована значимость клиренса проадреномедулина и клиренса прокальцитонина, как маркеров прогноза неблагоприятного исхода при септических состояниях у пациентов реанимационных отделений.

Впервые разработаны комбинированные модели биомаркеров (прокальцитонина, MR-проадреномедулина, пресепсина, С-реактивного белка, абсолютного числа лейкоцитов) для ранней диагностики, мониторинга и прогноза септических состояний.

Впервые разработан диагностический алгоритм клинико-лабораторной диагностики сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции пациентов реанимационных отделений для своевременной диагностики, мониторинга, коррекции интенсивной терапии и улучшения результатов лечения с указанием пороговых значений лабораторных маркеров.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов

Проведена оценка значимости комплексного использования молекулярно-генетических и стандартных микробиологических лабораторных исследований для выявления инфекционного агента при септических состояниях.

Представлены ключевые данные по пороговым значениям лабораторных маркеров, которые могут быть использованы в стратификации госпитализированных пациентов с инфекцией в отделения реанимации и интенсивной терапии для предотвращения неблагоприятных исходов

Впервые диссертант проанализировала значимость одновременного расчета клиренса прокальцитонина и клиренса проадреномедулина, с оценкой в динамике (24 и 120 часов), для повышения диагностической ценности данных лабораторных маркеров при определении прогноза для пациентов, находящихся в реанимационных отделениях.

Впервые автором разработан и внедрен в клиническую практику, научно обоснованный алгоритм клинико-лабораторной диагностики септических состояний, для ранней диагностики, мониторинга и своевременной коррекции интенсивной терапии у пациентов реанимационных отделений.

Полученные результаты исследования внедрены в практическую работу и применяются в лечебно-диагностических процессах центра анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», лабораторного отдела ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей». Материалы работы внедрены в педагогический процесс ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, дерматовенерологии и косметологии, семейной медицины и терапии, хирургии с курсом эндоскопии, оториноларингологии, Института подготовки медицинских кадров НМИЦ здоровья детей Минздрава России, ДПО ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Поставленные диссертантом цель и задачи исследования успешно выполнены. Полученные в ходе исследования результаты позволили автору четко сформулировать логично обоснованные положения и выводы, удовлетворяющие требованиям научной новизны. Выводы диссертационной работы корректны и в полной мере отражают полученные результаты. Достоверность полученных в ходе работы результатов обеспечивается адекватными микробиологическими, молекулярно-генетическими и иммунохимическими методами и хорошо охарактеризованными выборками пациентов, достаточных для статистически значимых выводов. Результаты

исследования коррелируют с данными, опубликованными в отечественной и зарубежной литературе. Проведенный статистический анализ с использованием статистических программ MedCalc и MSExcel полностью соответствует требованиям статистического анализа и подтверждает значимость полученных результатов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждения, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список цитируемой литературы, включающий 412 источников (из них 43 отечественных и 369 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 34 рисунками, 51 таблицей и 4 приложениями.

По теме исследования в научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных работ, а также индексируемых в базах Web of Science и Scopus опубликовано 16 статей, изданы 2 учебных пособия, рекомендованные ФГБУ «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации в качестве учебных пособий для врачей, разработана и утверждена профессиональная программа повышения квалификации для врачей: «Микробиологические методы лабораторной диагностики и эпидемиологического мониторинга в отделениях ОРИТ».

Во введении автор обосновывает актуальность выбранного исследования, на основании чего формирует цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

В обзоре литературы на основании анализа отечественных и зарубежных источников автором сделан подробный анализ и охарактеризована значимость лабораторных исследований в современных условиях клинической лабораторной диагностики септических состояниях, синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной

недостаточности. Детально описаны клинико-этиологические аспекты генерализованных инфекций при сепсисе, дана характеристика лабораторным маркерам, используемым при диагностике сепсиса, а также возможности применения омиксных методов для стратификации пациентов. Анализ научной литературы, проведенный автором, подтверждает актуальность темы диссертационного исследования.

Материалы и методы исследования адекватны поставленной цели и решаемым задачам. В данной главе содержатся критерии отбора привлеченных к исследованию пациентов, их демографические данные, распределение больных по разделам данной работы, представлен подробный план исследования, характеристика клинического материала и объем выполненных исследований. Используемые в диссертации методы представляют собой необходимый набор современных методов микробиологии, иммунохимии и молекулярной биологии. Методы статистической обработки соответствуют поставленной цели.

Результаты собственных исследований автором представлены в отдельной главе, в которой последовательно представлены этапы проведения микробиологических и молекулярно-генетических лабораторных методов. Детально представлено изучение микробного пейзажа стационара и реанимационных отделений для определения значимых возбудителей сепсиса применимо к разработанной панели, основанной на методе полимеразной цепной реакции, для выявления бактериальных патогенов и маркеров резистентности к антимикробным препаратам. Подробно проанализированы результаты гемокультивирования для выявления бактериемии у пациентов реанимационных отделений, определена необходимость внедрения разработанной диагностической панели, что будет способствовать улучшению результативности микробиологических исследований. Дальнейшая адаптация разработанной диагностической панели приблизила разработку к практическому использованию, а сравнение исследований выполненных различными методами определила

операционные параметры выявления бактериемии. В главе подробно описано изучение характеристик различных биомаркеров (теста на прокальцитонин, пресепсин, проадреномедулин) применяемых для ранней диагностики, мониторинга и прогноза сепсиса, системного воспаления и полиорганной недостаточности пациентов, поступивших в реанимационные отделения. Значительная часть главы посвящена использованию различных комбинаций лабораторных маркеров, основанная на определении их пороговых значений, для более эффективной диагностики и прогноза септических состояний.

В обсуждении полученных результатов, автором представлен последовательный анализ диссертационной работы, описание алгоритма комплексной клинико-лабораторной диагностики сепсиса и тяжелых инфекций, разработанного для обследования пациентов, поступающих в реанимационные отделения многопрофильного стационара. Обсуждение полученных результатов и сопоставление их с данными мировой литературы, логично приводит к выводам диссертации.

Диссертационная работа заканчивается шестью выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы, которые корректны, научно обоснованы и логично завершают работу.

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, не имею.

Заключение

Диссертационная работа Вершининой Марины Германовны на тему «Диагностика сепсиса на основе микробиологических, молекулярно-генетических и иммунохимических исследований», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной проблемы клинической лабораторной диагностики по разработке способа ранней диагностики септических состояний, имеющей важное значение в медицине. В работе на

основании выполненных исследований, предложен новый научно обоснованный алгоритм клинико-лабораторной диагностики септических состояний, позволяющий оптимизировать лабораторную диагностику сепсиса. По своей актуальности, новизне, объему, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности результатов диссертационная работа Вершининой Марины Германовны соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 01.10.2018 г., №1539 от 11.09.2021 г.), а ее автор, Вершинина Марина Германовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией клинической биохимии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России


«14» марта 2023 г.  Николай Евгеньевич Кушлинский

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук, профессора
Кушлинского Николая Евгеньевича «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, +7 (499)324-24-24
info@ronc.ru, www.ronc.ru