

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии
по научной работе
доктор медицинских наук профессор
Е.В.Ивченко



2024 г.

рег. № 4/16/980

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научной и практической значимости диссертации Молдованова Андрея Владимировича на тему: «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадренomedуллина при септическом шоке», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

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

Сепсис и септический шок ежегодно поражают миллионы людей по всему миру и приводят к гибели 30-60 % заболевших. Распространенность сепсиса в ОРИТ составляет около 25 %, причем в 50 % случаев сепсис имеет нозокомиальное происхождение. Общая частота развития сепсиса в стационаре составляет 9,3 случая на 1000 пациентов, а в ОРИТ этот показатель возрастает до 56,5 случая на 1000 госпитализированных в стационар пациентов. Летальность пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью в ОРИТ достигает 50 %.

Прогнозирование исходов у пациентов с сепсисом является одной из актуальных задач современной анестезиологии и реаниматологии. На ранних этапах интенсивной терапии это позволяет своевременно скорректировать лечебно-диагностический процесс и повысить качество оказываемой медицинской помощи. В настоящее время в клинической практике нашли применение способы стратификации риска наступления неблагоприятного исхода при помощи шкал, таких как Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II), The Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), и измерения уровня различных биомаркеров, в том числе лактата, прокальцитонина и С-реактивного белка, но все они имеют свои ограничения. В связи с этим совершенно оправдан поиск других вариантов стратификации риска летального исхода у пациентов с септическим шоком, который обладает большой прогностической способностью в отношении неблагоприятного исхода и сравним или превышает по этому показателю уже используемые.

В качестве такой альтернативы автор изучал среднецепочечный проадреномедуллин. По данным литературы, оптимальные точки отсечения по среднецепочечному проадреномедуллину в когорте септических пациентов высоко гетерогенны, что также обуславливает целесообразность его дальнейшего изучения.

Таким образом, диссертационная работа Молдованова Андрея Владимировича, посвященная поиску значений концентраций среднецепочечного проадреномедулина в когорте пациентов с септическим шоком, обладающих максимальной прогностической ценностью относительно летального исхода, и ее сравнение с прогностической ценностью шкал, концентрацией лактата и прокальцитонина, является современной, актуальной и полезной, как для специалистов, принимающих непосредственное участие в лечении пациентов с сепсисом, так и для исследователей, осуществляющих научные исследования в данной области.

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

В рамках проведенной диссертационной работы автором впервые на основании проведенного ROC-анализа определен уровень среднепочечного проадренормедулина у пациентов в первые два часа от развития клиники септического шока, обладающего максимальной прогностической ценностью в отношении развития летального исхода. Так же проведен сравнительный анализ информационной ценности среднепочечного проадренормедулина и шкал APACHE II, SOFA, концентрации лактата и прокальцитонина для прогноза неблагоприятного исхода у пациентов с септическим шоком.

Новизна выполненной работы подтверждается наличием у автора 3 статей в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, установленный Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

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

Соискателем представлен к защите оригинальный научно-исследовательский труд, представляющий собой анализ и обобщение результатов, полученных в ходе обследования и лечения 100 пациентов ОРИТ с септическим шоком. Не вызывает сомнений правомочность критериев включения и исключения пациентов в исследование. Материал исследования является достаточным по объему, выборка репрезентативна. Методы исследования соответствуют цели и задачам, поставленным в работе. Научные положения, выдвинутые на защиту, обоснованы и доказаны в ходе реализации задач исследования. Выводы, сделанные автором, тесно привязаны к задачам исследования и подтверждены современными методами статистической обработки и анализа. Практическая рекомендация об использовании уровня

среднецепочечного проадреномедуллина, определенного в первые два часа от момента развития клиники септического шока, для прогноза неблагоприятного исхода обоснована, логична и аргументирована фактами, полученными в ходе выполнения исследования. Результаты исследования позволяют повысить качество оценки риска неблагоприятного исхода у больных с септическим шоком.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации Молдованова А.В. соответствуют паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология: п.4. Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний; п.5. Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики

Результаты исследования Молдованова А.В., показавшие целесообразность ранней оценки уровня среднецепочечного проадреномедуллина, позволяют расширить диапазон методов для быстрого выявления группы риска среди больных с септическим шоком и персонализировать терапию, что имеет важное значение для современной науки и практики. Полученные данные вносят существенный вклад в развитие концепции ранней терапии пациентов с сепсисом.

Результаты исследования внедрены в практику работы терапевтических, хирургических и реанимационных отделений МАУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа включает 82 страницы машинописного текста, содержит 12 таблиц и 3 рисунка. Список литературы состоит из 116 библиографических источников (12 отечественных и 104 зарубежных авторов).

В разделе «введение» автором обоснована актуальность исследования, продемонстрирована степень научной разработанности темы, сформированы цель и задачи, обоснованы научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре научной литературы автором представлены современные сведения как российских, так и зарубежных исследователей по использованию различных шкал и биомаркеров, в том числе среднепочечного проадренормедулина, в клинической практике для прогнозирования неблагоприятного прогноза при септическом шоке, позволившие автору обосновать актуальность и целесообразность проведенного им исследования. Обзор литературы структурирован в соответствии с установленными задачами, достаточный для формирования научных представлений по обозначенной теме диссертационного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Дизайн работы представлен как ретроспективное, проспективное, наблюдательное исследование, куда вошли 100 пациентов (мужчин – 77) с различными этиологическими факторами сепсиса. Пациенты разделены на две группы: выжившие (56 человек) и умершие (44 человека). Приведены критерии включения и исключения в исследование, сравнительные параметры группы выживших и умерших, методы оценки пациентов по шкалам, лабораторной диагностики и статистической обработки. Дизайн исследования

структурирован. Статистическая обработка результатов включает корректные статистические методы, позволяющие решить поставленные задачи.

В третьей главе представлено описание собственных результатов исследования. Оценены в первые два часа после начала вазопрессорной поддержки в группах выживших и умерших тяжесть состояния по шкале APACHE II, степень выраженности органной недостаточности по шкале SOFA, уровень сывороточного среднепочечного проадреномедулина, прокальцитонина, лактата. При помощи сравнительного ROC-анализа оценки прогностической значимости для исхода заболевания определены точки отсечения, площади под ROC-кривой, чувствительность и специфичность, относительный риск наступления летального исхода у больных с септическим шоком для всех этих показателей. Сравнены попарно площади под ROC-кривыми. На основании этого представлены доказательства положений, выносимых на защиту.

В заключении проведено обсуждение полученных результатов диссертационного исследования, подведен итог выполненной работы. Автор пришел к выводу, что среднепочечный проадреномедулин, измеренный в первые два часа от развития клиники септического шока, обладает прогностической ценностью относительно летального исхода, его прогностическая ценность сопоставима с прогностической ценностью шкал APACHE II и SOFA, уровня лактата, и превосходит прогностическую значимость прокальцитонина. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные автором результаты выполненной научной работы могут быть рекомендованы для практического использования в клинической практике с целью улучшения качества прогноза неблагоприятного исхода при септическом шоке.

Материалы диссертации могут быть рекомендованы к использованию при проведении образовательного процесса студентов, ординаторов медицинских ВУЗов и при проведении циклов первичной переподготовки и повышения квалификации.

Полнота изложения диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертационной работы опубликовано три научных работы в рецензируемых научных изданиях, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, установленный Министерством науки и высшего образования Российской Федерации. Основные положения диссертации представлены на Всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

Личное участие автора в получении результатов диссертационного исследования

Личный вклад автора состоит в аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, посвященной теме исследования. Автор лично принимал участие в отборе и скрининге пациентов, осуществлял лечение и наблюдение за включенными пациентами, проводил оценку показателей исследования, а также самостоятельно выполнил статистическую обработку полученных данных. Автором выполнена апробация результатов, подготовка научных докладов и публикаций.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 Положения о порядке присуждении

ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

Замечания к работе и вопросы к диссертанту

Принципиальных замечаний к представленной диссертации и автореферату Молдованова А.В. на тему: «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадренормедулина при септическом шоке» нет. Вместе с тем при изучении диссертации следует отметить, что она не лишена орфографических и пунктуационных ошибок, опечаток.

Сложилось впечатление, что задачи и выводы, без сомнения, соответствуют цели исследования, но цель: «Повышение качества медицинской помощи пациентам с септическим шоком на основе применения нового биомаркера среднепочечного проадренормедулина как прогностического маркера летального исхода» значительно шире объема выполненной работы, так как именно про медицинскую помощь в диссертации ничего не сказано.

Осталось некоторое недопонимание, в чем состоит существенное различие двух представленных в работе практических рекомендаций: «Измерение среднепочечного проадренормедулина в течение 2 часов от начала развития клиники септического шока стоит использовать для оценки риска неблагоприятного исхода наряду с лактатом и шкалами APACHE II и SOFA» и «Измерение среднепочечного проадренормедулина в первые два часа от момента развития клиники септического шока может использоваться для прогноза неблагоприятного исхода наряду со шкалами APACHE II, SOFA и лактатом».

В порядке научной дискуссии предлагаем автору ответить на следующие вопросы:

1. Каким образом выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного клинического исхода позволяет своевременно корректировать тактику лечебного и диагностического процесса?

2. При сравнительном анализе параметров между подгруппами в подгруппе умерших с септическим шоком (таблица 3) указано, что медиана продолжительности госпитализации до смерти составляла 6 дней (2; 13,5), а продолжительность адреномиметической поддержки была всего 7 часов (6; 9). Какая была потребность и тактика адреномиметической поддержки у этих пациентов?
3. Точка отсечения по лактату в работе составила 1,6 ммоль/л – это референсное значение. У тех же пациентов точка отсечения по прокальцитонину была 22,2 ммоль/л, что достаточно значимо. Чем можно объяснить такое соотношение?
4. При будущем практическом использовании результатов работы пациентам с сепсисом, которым необходима вазопрессорная поддержка при уровне лактата менее 2 ммоль/л, следует диагностировать септический шок или нет?

Заключение

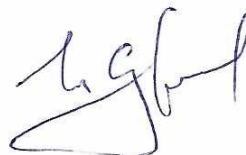
Диссертационная работа Молдованова Андрея Владимировича на тему «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадреномедулина при септическом шоке», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей существенный вклад в решение важной и актуальной научно-практической задачи – разработка алгоритма оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с сепсисом, что является важным для анестезиологии и реаниматологии.

По актуальности, методологическому подходу, новизне, обоснованности научных положений, выводов и практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной 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 №10 от 06.12.2024 года.

Старший преподаватель кафедры (военной анестезиологии и реаниматологии) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» МО РФ кандидат медицинских наук



Сурков М.В.

ВРИО начальника кафедры (военной анестезиологии и реаниматологии) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» МО РФ доктор медицинских наук доцент



Лажин Р.Е.

Подпись старшего преподавателя Суркова Максима Викторовича, доцента Лажина Романа Евгеньевича заверяю:

Начальник отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» МО РФ кандидат медицинских наук доцент



Овчинников Дмитрий Валерьевич

«23» 12 2024 г.



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

**ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж,
г. Санкт-Петербург, 194044

vmeda-nio@mil.ru

«31» октября 2024 г. №4/16/856

на исх. № 08/2458 от 23.09.2024 г.

Ректору
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академику РАН,
доктору медицинских наук, профессору
О.П. КОВТУН

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Уважаемая Ольга Петровна!

В соответствии с Вашим обращением и требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, подтверждаю возможность назначения ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ ведущей организацией по диссертации МОЛДОВАНОВА Андрея Владимировича на тему «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадреномедуллина при септическом шоке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

В Военно-медицинской академии соискатель ученой степени, его научный руководитель не работает, научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика, или исполнителем (соисполнителем) не ведутся.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Руководитель организации – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Крюков Евгений Владимирович.

Адрес организации – ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж, г. Санкт-Петербург, 194044.

Телефон/факс – 8(812)667-71-18.

Адрес эл. почты – vmeda-nio@mil.ru.

Веб-сайт – <http://www.vmeda.mil.ru>.

СПИСОК

основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации:

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. – 4-е издание, дополненное и переработанное. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 408 с.
2. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: терминология, патогенез, клинико-диагностическая концепция / Б. Р. Гельфанд, В. А. Руднов, Г. М. Галстян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 64-72.
3. Киров, М.Ю. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов / М. Ю. Киров, Е. С. Горобец, С. В. Бобовник [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2018. – № 6. – С. 82-103.
4. Горбань, В.И. Система поддержки принятия врачебных решений при сепсисе как важная часть медико-экономической составляющей стационара / В. И. Горбань, М. Ю. Бахтин, А. В. Щеголев, Ю. В. Лобанова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 3. – С. 204-211.
5. Куликов, А.В. Начальная интенсивная терапия септического шока в акушерстве (клинические рекомендации) / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, Д. Н. Проценко [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2019. – № 5. – С. 5-21.
6. Юркин, А.К. Микробная колонизация центрального венозного катетера и бактериемии в развитии сепсиса у больных злокачественными лимфомами / А. К. Юркин, А. В. Щеголев, Т. Н. Суборова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 1(53). – С. 17-21.
7. Куликов, А.В. Септический шок в акушерстве: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, Д. Н. Проценко [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 2. – С. 7-44.

При назначении Военно-медицинской академии ведущей организацией по искомой диссертации прошу направить в наш адрес не менее чем за 40 дней до дня защиты диссертации официальный запрос на подготовку отзыва ведущей организации, рукопись и автореферат диссертации.

Структурным подразделением академии, одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности которого соответствует тематике диссертации, определена кафедра военной анестезиологии и реаниматологии, отзыв будет подготовлен по результатам проведенного обсуждения диссертации.

Заместитель начальника академии по научной работе
профессор



Е.В. Ивченко