

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук Плоткина Леонарда Львовича на диссертационную работу Молдованова Андрея Владимировича « **ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНОГО ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время имеется большое количество работ посвященных проблеме сепсиса. Благодаря проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям были изучены механизмы развития сепсиса, выяснены возможности его диагностики. Однако это ни в коей мере не повлияло на показатель летальности, который среди пациентов с сепсисом составляет 20-40%. В тоже время у больных с септическим шоком этот показатель колеблется от 40 до 80 %. Если исходить из того, что летальность при сепсисе даже в странах с высоким уровнем вложения средств в систему здравоохранения составляет 26%, то примерно, 5,3 млн. человек ежегодно могут погибать от этого осложнения. Однако известно, что 87% населения планеты живёт в странах с низким или средним уровнем вложения средств в систему охраны здоровья, при этом именно там регистрируется 60-80% летальных исходов. Кроме того, число больных сепсисом, регистрируемых в разных странах возрастает в пределах 1-8,9% в год, что обусловлено: увеличением продолжительности жизни населения планеты, ростом иммунодефицитных состояний, увеличением числа резистентных к современным антибиотикам штаммов микроорганизмов.

Высокий показатель летальности делает необходимым дальнейшее изучение маркеров сепсиса, направленных на диагностику и прогнозирования этого критического состояния. В настоящее время известно более 200 маркеров сепсиса и септического шока, но лишь прокальцитонин, пресептин и С – реактивный белок получили клиническое применение. Однако вышеназванные маркеры, имеют определенное соотношение

чувствительности и специфичности, что не во всех субпопуляциях больных септическим шоком делает возможность их адекватной оценки. Поэтому изучение новых маркеров септического шока является актуальной задачей в анестезиологии и реаниматологии.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Автором впервые у пациентов септическим шоком в первые два часа от начала его определен уровень среднепочечного проадренормедулина, обладающего максимальной прогностической ценностью в отношении развития летального исхода доказанным с помощью ROC-анализа. Кроме того, впервые был проведен сравнительный анализ информационной ценности среднепочечного проадренормедулина и шкал APACHE II, SOFA, лактатом для прогноза неблагоприятного исхода у пациентов с септическим шоком.

**Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов.** Теоретическая значимость работы Андрея Владимировича Молдаванова заключается в изучение одного из новых маркеров септического шока - среднепочечного проадренормедулина. Определение его концентрации в крови в первые два часа от момента развития клиники септического шока может быть использовано в качестве маркера вероятности неблагоприятного исхода. Среднепочечный проадренормедулин может быть использован для прогноза неблагоприятного исхода наряду со шкалами APACHE II, SOFA и лактатом, измеренными в первые два часа от момента развития клиники септического шока, именно когда реаниматолог испытывает огромный дефицит времени для принятия решения.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.** Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом наблюдений,

корректным применением совокупности методов исследования, репрезентативностью использования статистической выборки (в объеме исследования вошло 100 пациентов с септическим шоком). Клиническое наблюдение было организовано с соблюдением принципов доказательной медицины, объем сравниваемых групп достаточен для того, чтобы сделать достоверные выводы. Выводы, основные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации, представленные в диссертации, достаточно аргументированы, логически вытекают из проведенного исследования. Все это дало возможность в результате проведенного комплексного исследования получить данные о наибольшей чувствительности и специфичности проадренормодулина как одного из ранних маркеров прогноза течения септического шока.

**Структура и содержание диссертации.** Диссертация написана в традиционном стиле на 82 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 116 источников, из них 12 публикаций отечественных авторов и 104 — зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 3 рисунками. Тема и содержание работы полностью соответствуют специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Во введение четко сформулированы цель, задачи и положение, выносимые на защиту. Изложена новизна работы и ее значимость для теории и практики. Обзор литературы написан с учетом необходимых составляющих для проведения исследования. Он включил достаточное количество опубликованных исследований в ближайшие пять лет. В главе «Материалы и методы» описаны методы исследования, критерии включения и исключения, статистические методы. Описание всех методов подробное, научно обоснованное. В главе, где представлены собственные исследования, было показана прогностическая значимость проадренормодулина, которая

сравнивалась с прогностической значимостью оценки по шкалам APACHE II, SOFA, лактата и прокальцитонина в первые два часа от начала септического шока. Выводы и заключения полностью обоснованы, аргументированы и представляют собой логическое продолжение полученных результатов. Практические рекомендации конкретны и могут быть использованы в работе отделений реанимации и интенсивной терапии.

**Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебном процессе.** Результаты исследования рекомендуется включить в учебный процесс клинических ординаторов и врачей анестезиологов – реаниматологов при проведении циклов повышения квалификации.

**Характеристика публикаций автора по теме диссертации.** По теме диссертационной работы опубликовано три научные работы, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов. Материалы работы доложены на научно-практических конференциях: Съезде Ассоциации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, май 2018–2019 гг.), Ассоциации МАКМАХ (г. Москва, май 2019–2020 гг.), Уральском форуме анестезиологов (г. Екатеринбург, апрель 2021–2022).

**Личный вклад соискателя.** Соискатель лично проводил анализ публикаций, сбор материалов их статистическую обработку, написание диссертации и автореферата.

**Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации.** Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы. В нем представлены все разделы диссертации: актуальность, цель, задачи, новизна и значимость работы, положения выносимые на защиту и апробация результатов работы. Кроме того, автореферат содержит краткое описание всех основных результатов исследования.

**Замечаний и вопросов к диссертанту нет.**

## Заключение

Диссертационная работа Молдованова Андрея Владимировича «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадреномодулина при септическом шоке», представленная на соискания ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология, является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной и практической задачи раннего прогнозирования течения септического шока, путем оценки уровня проадреномодулина в крови пациентов с септическим шоком в первые два часа от момента диагностики этого состояния в сравнение с оценкой по шкале APACHE II, SOFA, содержания лактата и прокальцитонина.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования и научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительство Российской Федерации от 24.04.2016 г., № 335; от 2.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, ее автор Андрей Владимирович Молдованов заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, руководитель службы реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»

Плоткин Л.Л.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области. Адрес: 454048 г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70, [www.chelmed.ru](http://www.chelmed.ru), +7 (351) 232-82-36 (факс).

*Подпись Люткина Л.Л. завершено*  
*нач. отдела кадров ГБУЗ "СОКБ" ФБУ*  
*11.12.2024*



### Сведения

об официальном оппоненте по диссертации Молдованова Андрея Владимировича на тему «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадреномедулина при септическом шоке» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, ученое звание, отрасль науки, специальность	Основные научные работы
Плоткин Леоанрд Львович	1959, Российская Федерация	Руководитель службы реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ЧОКБ	Доктор медицинских наук, 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)	<p>1 Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А. Использование шкалы qSOFA в диагностике сепсиса. Результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т.15, №4. – С. 14-22.</p> <p>2. Плоткин, Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 1) / Л. Л. Плоткин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77-84. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83.</p> <p>2. Плоткин, Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 2) / Л. Л. Плоткин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 79-86. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-3-79-86.</p> <p>3.. Плоткин, Л. Л. Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиамин в комплексе адыювантной терапии сепсиса и септического</p>

				<p>шока / Л. Л. Плоткин, В. А. Артамонов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 102-110. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-5-102-110.</p> <p>5. Применение аскорбиновой кислоты, тиамин и метилпреднизолона у пациентов септическим шоком / Л. Л. Плоткин, В. А. Артамонов, П. Г. Чумаков [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2023. – № 1(55). – С. 17-24.</p> <p>6. Плоткин Л.Л. Журавлева Л.Ю., Сагидуллин А.В. Острое повреждение почек у пациентов сепсисом. - Челябинск : Изд-во ООО «ПИРС», 2022. – 96 С.</p> <p>7. Плоткин Л.Л.Ю Артамонов В.А. Септический шок в ОРИТ Челябинской областной больницы / Л. Л. Плоткин, В. А. Артамонов///Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2024.- №3.- С. 2-9.</p>
--	--	--	--	---

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, руководитель службы реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница



Плоткин Л.Л.

*Подпись Плоткина Л.Л. завершено  
каб. отдела кадров ГБУЗ «Челяб» 12.12.2024г.*



## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**профессора кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Миронова Петра Ивановича о научно-практической ценности диссертации Молдованова Андрея Владимировича на тему: «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадренomedулина при септическом шоке», представленной на соискание ученой 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.**

Актуальность работы не вызывает сомнений. Известно, что ранняя диагностика тяжести септического шока в настоящее время рассматривается как важный терапевтический инструмент, который может оказать благотворное влияние на исход заболевания. Прогнозирование исходов и современное принятие тактических решений у больных с септическим шоком, как правило, осуществляется на основе формализованных балльных оценочных систем и концентрации в крови некоторых биомаркеров (лактат, прокальцитонин, пресепсин). Ограничением всех формализованных балльных оценочных шкал является их дискретность. Минимальный временной порог повторной оценки 6-12 часов. Они не позволяют осуществлять мониторинг пациента в режиме реального времени. Уровни лактата, прокальцитонина и пресепсина не всегда ассоциированы с развитием и тяжестью шока.

Поэтому, оправдан поиск новых биомаркеров для оценки риска летального исхода у больных с сепсисом, который обладает большей прогностической способностью в отношении неблагоприятного исхода.



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

Недостаточная научная разработанность представленной проблемы и отсутствие единства взглядов послужили поводом для выполненного данного исследования. Проведенная автором оценка клинической значимости проадреномедуллина является прекрасным примером прогнозирования, успешно протестированной от лаборатории до постели больного перед ее внедрением в повседневную клиническую практику.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования основаны на динамическом наблюдении и лечении 100 пациентов септическим шоком на базе ОРИТ МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга.

В рамках проведенной диссертационной работы автором впервые определены референсные значения концентраций среднепочечного проадреномедуллина, обладающие прогностической ценностью у больных с септическим шоком. Проведён сравнительный анализ прогностической ценности среднепочечного проадреномедуллина у больных с септическим шоком в сравнении со шкалами и биомаркерами (прокальцитонин, лактат)

**Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики**

Автором представлена обоснованная стратификация по риску наступления летального исхода среди когорты больных с септическим шоком, которая позволяет более рационально распределять ресурсы и интенсивность проведения терапии, что бесспорно приводит к улучшению результата лечения.

Тема диссертационной работы Молдованов А.В. важна для практической

деятельности врачей анестезиологов-реаниматологов и бесспорно является не только актуальной, инновационной, но и оказывает неоспоримое влияние на улучшение результатов интенсивной терапии у больных с септическим шоком.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов выводов и заключений.**

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточным объёмом и репрезентативностью изученной выборки пациентов, использованием регламентированных клинических и лабораторных методов, а также адекватных методов статистической обработки полученных данных.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечание по оформлению.**

Диссертация изложена на 82 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 1-ой главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 116 источников, из них 12 публикаций отечественных авторов и 104 — зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 3 рисунками.

Во введении подробно обоснована актуальность выбранной темы исследования, продемонстрирована степень научной разработанности темы, сформированы цель и задачи исследования, научная новизна и основные методические подходы, использованные в работе, теоретическая и практическая значимость исследования. Кроме того, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору отечественных и зарубежных литературных источников, позволивших автору обосновать актуальность и целесообразность проведенного им исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, указан общий дизайн работы. Высокая степень достоверности результатов обеспечивается достаточным материалом, используемым автором. Всего в

диссертационное исследование было включено 100 пациентов. Дизайн исследования хорошо структурирован. Статистическая обработка результатов включает корректные статистические методы, позволяющие решить поставленные задачи.

В третьей главе представлено описание собственных результатов исследования представляют основные доказательства положений, выносимых на защиту. В заключении подведены итоги диссертационной работы, сформулированы выводы, практические рекомендации. Полученные в работе выводы и научные положения соответствуют целям и задачам исследования, логично вытекая из ее результатов.

Результаты работы изложены в соответствии с поставленными задачами и отражают достижение цели диссертационного исследования, соответствуют паспорту специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть рекомендованы для практической деятельности врачей анестезиологов-реаниматологов. Материалы диссертации могут быть рекомендованы к использованию при проведении образовательного процесса студентов, ординаторов медицинских ВУЗов и при проведении циклов первичной переподготовки и повышения квалификации

#### **Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферат отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

#### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.**

По теме диссертационной работы опубликовано три научных работы, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных

результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Основным достоинством данной работы является подробный анализ возможностей использования среднепочечного проадреномедулина в оценке тяжести состояния пациентов септическим шоком. Это позволило выявить новые предикторы риска развития летального исхода у больных сепсисом.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. В то же время проведенное исследование совершенно закономерно обуславливает появление ряда дискуссионных положений. Прежде всего, *почему диагностика септического шока осуществлялась на основании только оценки гемодинамических параметров шкалы SOFA, без учета уровня лактата крови, наличия острого почечного повреждения и расстройств метабольного статуса?*

*Кроме того, представляет интерес данные по сопоставимости характера адреномиметической терапии у выживших и погибших пациентов.*

В целом, отмеченные недостатки работы не являются значимыми и представляют интерес только в плане дискуссионного их обсуждения. Выводы, сделанные автором, обоснованы и подтверждаются большим клиническим материалом с хорошей статистической обработкой данных. Автореферат полностью отражает суть проведенного исследования и ключевые положения диссертационной работы. Общая оценка работы положительная.

**Личный вклад автора** заключается в самостоятельной разработке методов диагностики и лечения, инструмента научного исследования, сбора материалов (исходных данных), проведении анализа полученных результатов, статистической обработки, разработке практических рекомендаций.

### **Заключение**

Диссертационная работа Молдованова Андрея Владимировича «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадреномедулина при септическом шоке», представляемая к защите на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – повышение качества оценки риска и прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с септическим шоком.

Диссертационная работа Молдованова Андрея Владимировича соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями, внесенными постановлениями Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Молдованов Андрей Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

14.01.20 –Анестезиология и реаниматология



П.И. Миронов

Подпись д.м.н., профессора Петра Ивановича Миронова заверяю:

«3» декабря 2024г.



### Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Молдованова Андрея Владимировича на тему «Оценка прогностической ценности среднепочечного проадреномедулина при септическом шоке» по специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, имя, отчество	Миронов Петр Иванович
Год рождения, гражданство	1959, Россия
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	доктор медицинских наук, 14.00.37 Анестезиология и реаниматология
Ученое звание	профессор
<b>Основное место работы</b>	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
Адрес	450007, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Наименование подразделения	Кафедра анестезиологии и реаниматологии
Должность	профессор
Телефон (оппонента)	8 917 7735811
e-mail (оппонента)	mironovpi@mail.ru
<b>Перечень опубликованных работ по специальности оппонируемой диссертации</b>	
<p>1. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA), paediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2) и оценочной системы vasoactive-inotropic score (VIS) у детей с септическим шоком: ретроспективное наблюдательное исследование / Трёмбач А.В., Бгане Н.М., Трёмбач И.А., Миронов П.И., Александрович Ю.С. // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2024. № 1. С. 94-101.</p> <p>2. Приверженность к лечению в отделениях интенсивной терапии на примере сепсиса у детей: обзор литературы / Миронов П.И., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Ахметшин Р.З., Потапов В.С. // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. № 1. С. 123-132.</p> <p>3. Приверженность к соблюдению рекомендаций по лечению сепсиса у детей в педиатрических отделениях интенсивной терапии / Миронов П.И., Лекманов А.У., Александрович Ю.С., Брезгин Ф.Н., Пшениснов К.В., Есиков В.В., Шихаева М.А., Богданов Р.Н. // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2023. № 4. С. 35-41.</p> <p>4. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) / Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснов К.В., Музуров А.Л.М., Дегтярева Е.А. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 14. № 24. С. 241-249.</p>	

«13» 12 2024 г.



П.И. Миронова

И.О. Фамилия

Секретарь ФГБОУ ВО БГМУ  
Республика Башкортостан  
Уфа