Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Васильева Андрея Юрьевича «Диагностическая значимость современных маркеров бактериальной инфекции при неонатальном сепсисе у недоношенных детей», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования. Генерализованные инфекции и сепсис остаются основными причинами инвалидизации и смерти новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, частота которых, несмотря на существенные достижения медицины, имеет тенденцию к постоянному увеличению. Высокая частота сепсиса, вероятно, обусловлена особенностями иммунной системы новорожденных, особенно недоношенных, высокой частотой иммуносупрессии, увеличением числа инвазивных методик поддержания жизни пациентов в критическом состоянии и улучшением методов диагностики заболевания.

Постоянный поиск маркеров воспаления обусловлен необходимостью прогнозировать эффективность терапии и определять достаточность проводимого лечения. Поиск маркеров, которые коррелируют с воспалением и одновременно легко определяются в сыворотке в условиях стандартной биохимической лаборатории, является важной задачей.

Следует отметить, что зачастую диагностика сепсиса бывает отсроченной – это обусловлено отсутствием патогномоничных и специфических клинических проявлений, особенно у недоношенных новорожденных детей.

Широко известные критерии синдрома системного воспалительного ответа у недоношенных новорожденных, такие как повышение или понижение температуры, тахипноэ, тахикардия, повышение или понижение количества лейкоцитов, также не являются специфичными и не позволяют достоверно верифицировать сепсис. Результаты микробиологического исследования крови могут быть получены через 48 ч и позднее, при этом известно, что

чувствительность гемокультур сильно зависит от объема образца крови. Также нельзя не отметить, что предшествующая антибактериальная терапия снижает достоверность бактериологического исследования гемокультур.

Одна из причин отстроченной диагностики неонатального сепсиса заключается в том, что часто используемые биомаркеры имеют низкую прогностическую способность и не могут использоваться для ранней и достоверной диагностики сепсиса, кроме того такие маркеры как С-реактивный белок и прокальцитонин повышаются у новорожденных в первые часы после рождения и при отсутствии воспаления.

Рассматриваемые в диссертационной работе сывороточный пресепсин, сывороточный амилоид А и интерлейкин-18 в моче по результатам исследования автора выгодно отличаются от традиционных маркеров воспаления по своей предсказательной способности и практической ценности для установления диагноза неонатальный сепсис у недоношенных новорожденных детей.

Учитывая вышеизложенное, диссертация Васильева А.Ю. «Диагностическая значимость современных маркеров бактериальной инфекции при неонатальном сепсисе у недоношенных детей»» является своевременной, актуальной и практически значимой работой.

Цель представленной работы — обоснование диагностической и прогностической значимости уровней маркеров воспаления - пресепсина, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 для ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Исходя из цели исследования, в работе методически грамотно сформулированы задачи и дизайн исследования и положения, выносимые на защиту.

В ходе работы использовались современные статистические методы сравнения средних величин, корреляционного, регрессионного анализа. В итоге определена способность каждого показателя прогнозировать тяжесть течения неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных, а также представлены уровни изучаемых показателей, которые могут служить пока-

зателем неблагоприятного исхода заболевания у недоношенных новорожденных с неонатальным сепсисом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, является достаточной. Достоверность полученных результатов подтверждается оптимальным для адекватного статистического анализа количеством клинических наблюдений и лабораторных исследований.

В ходе работы проведено углубленное исследование 122 недоношенных новорожденных детей с неонатальным сепсисом и 29 детей того гестационного возраста без наличия воспаления, которые составили группу контроля. Статистическая достоверность обеспечивалась адекватностью выбранной методики в каждом конкретном случае, соответственно типу данных и способу распределения.

Доказательством объективности и достоверности полученных результатов является применение современных унифицированных методов лабораторной диагностики. Проведены клинико-анамнестические, микробиологические, лабораторные (общеклинические, иммунологические и биохимические; определение в сыворотке крови пресепсина и амилоида А, ИЛ-18 в моче) методы исследования. В методике определения концентраций маркеров использовался классический твердофазный иммуноферментный анализ, выполненный согласно рекомендациям. Все реактивы имели международные сертификаты качества, приборы проходили ежегодную поверку, следовательно, полученные данные заслуживают доверия.

Выводы отвечают поставленным задачам и логически вытекают из полученных результатов. Ценность практических рекомендаций не вызывает сомнения и актуальны для применения у недоношенных новорожденных пациентов с неонатальным сепсисом.

Структура диссертации.

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле и представляет собой текст, изложенный на 138 страницах, и включает в себя введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований. Работа завершается заключением, с выводами и практическими рекомендациями, а также приводится список сокращений и использованной литературы. Библиографический список состоит из 236 пунктов и включает в себя 78 отечественных и 158 иностранных источников. Графически представить материал помогают 26 таблиц и 9 рисунков.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором впервые у недоношенных детей с неонатальным сепсисом проведено сопоставление диагностических значений традиционных (С-реактивный белок, прокальцитонин) и альтернативных маркеров воспаления (сывороточной концентрации пресепсина, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче).

Доказано преимущество определения новых предикторов неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных (сывороточной концентрации пресепсина сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче) по сравнению с традиционными маркерами.

Доказано, что уровень пресепсина достоверно повышается в первые часы и сутки у недоношенных новорожденных с неонатальным сепсисом в сравнении с традиционными маркерами, что чрезвычайно важно для ранней диагностики неонатального сепсиса у этой группы пациентов.

Диссертантом установлены положительные корреляционные зависимости между уровнями пресепсина, сывороточного амилоида А, ИЛ-18 в моче и наличием неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных детей.

Впервые автором доказан высокий риск неблагоприятного течения неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных детей при уровне пресепсина 2000 пг/мл и выше.

Новым представляется применение метода логистической регрессии для определения степени влияния изучаемых показателей для ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных на основании концентраций пресепсина, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче, что имеет важное значение для педиатрии.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций. Полученные автором в результате исследования данные, позволяют с высокой эффективностью применять концентрации сывороточных маркеров пресепсина, амилоида А и интерлейкина-18 в моче для диагностики неонатального сепсиса у недоношенных и своевременного назначения антибактериальной терапии и контроля эффективности проводимого лечения.

Высокие уровни сывороточных маркеров пресепсина, амилоида А и интерлейкина-18 в моче позволяют использовать их как предикторы неблагоприятного течения неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных детей.

Полнота опубликования результатов диссертационного исследования в научной печати. Основные результаты исследования отражены в 10 научных работах, в том числе в 3 – в рецензируемых научных журналах Российской Федерации, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, которые достаточно полно отражают содержание настоящего исследования, что дает возможность их изучения и клинического внедрения. Имеется 1 патент. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

Целесообразность дальнейшего развития научных исследований по теме диссертационной работы. Результаты проведённого диссертационного исследования подтверждают актуальность дальнейшей разработки темы ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Полученные автором данные могут послужить основой для дальнейшего изучения роли маркеров воспаления пресепсина, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в процессах воспаления у недоношенных новорожденных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертационной работы. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. Рисунки и таблицы подчеркивают наиболее важные выводы и фактические данные в тексте исследования.

Замечания. Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе Васильева А.Ю. нет, работа заслуживает положительной оценки.

В ходе знакомства с диссертацией возникли вопросы, ответы на которые хотелось бы получить в плане научной дискуссии.

1. Имелась ли разница в частоте встречаемости неонатального сепсиса у детей, рожденных от матерей путем операции кесарева сечения или при естественных родах? С чем, по Вашему мнению, это связано?

2.Улучшилась ли выживаемость недоношенных новорожденных в Вашем лечебном учреждении после применения предложенных Вами современных маркёров диагностики?

Заключение. Диссертация Васильева Андрея Юрьевича на тему «Диагностическая значимость современных маркеров бактериальной инфекции при неонатальном сепсисе у недоношенных детей» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным лично автором, содержащим новое решение актуальной задачи по оптимизации диагностики неонатального сепсиса у недоношенных детей, что имеет существенное значение для педиатрии и практического

здравоохранения.

По форме, актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Васильева Андрея Юрьевича соответствует специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и отвечает п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в редакции постановления Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 № 1168, в части требований предъявляемым к кандидатским диссертациям, ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук,
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета
ФГБОУ ВО ВолгМУ Минздрава России, профессор
Малюжинская Наталья Владимировна

25.10.2021 г.

Подпись д.м.н. Малюжинской Натальи Владимировны заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор Александр Александрович Воробьев

ФГБОУ ВО ВолгМУ Минздрава России
Адрес: 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, дом 1
Телефон: +7 (8442) 38-50-05
Электронная почта: post@volgmed.ru
Официальный сайт: https://www.volgmed.ru