

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры
анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый
Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Выжигиной Маргариты Александровны
на диссертационную работу Саршор Ю.Н.
«Клинико-диагностическое значение ароматических метаболитов при
осложненном течении пневмонии»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность избранной темы.

Диссертационная работа Саршор Ю.Н. посвящена актуальной
медицинской задаче – повышению эффективности диагностики осложнений
и прогнозирования течения критического состояния у пациентов с
пневмонией. Один из способов решения этой задачи - разработка новых
методов диагностики и внедрение в клиническую практику новых клинико-
лабораторных биомаркеров тяжести течения заболевания, которые могут
дать более полную картину состояния пациента, чтобы обеспечить
своевременную коррекцию терапии. Саршор Ю.Н. исследовала возможность
использования концентрации ароматических микробных метаболитов
(АММ) (фенилмолочной (ФМК), п-гидроксифенилмолочной (п-ГФМК) и п-
гидроксифенилуксусной (п-ГФУК) кислот) сыворотки крови для оценки
тяжести состояния пациентов с внебольничной пневмонией и расчета
прогноза течения критического состояния. Основанием для данной работы
стали результаты экспериментальных исследований, в которых показано, что
ароматические метаболиты могут вносить вклад в развитие оксидативного

стресса, влияя на продукцию активных форм кислорода и азота, ингибировать синтез катехоламинов, приводить к дисфункции митохондрий, влиять на фагоцитарную активность нейтрофилов – ключевые механизмы прогрессирования инфекции, развития органной дисфункции и сепсиса. Ранее было установлено, что у пациентов с сепсисом, полиорганной недостаточностью, абдоминальной инфекцией суммарный уровень ароматических метаболитов объективно отражает тяжесть состояния пациента, динамику течения болезни, коррелирует с летальностью. Отдельных исследований по изучению диагностической ценности АММ у пациентов с пневмонией в доступных источниках литературы не обнаружено.

В рецензируемой диссертационной работе исследуется взаимосвязь уровня АММ в сыворотке крови пациентов с пневмонией с биомаркерами сепсиса (PCT), дисфункции миокарда (NT-proBNP), гормонами стресса (АКТГ, кортизолом), с развитием органной дисфункции. Кроме того, исследуется патогенетическое значение ароматических метаболитов в развитии сердечно-сосудистой недостаточности.

Все вышеизложенное не оставляет сомнений в актуальности диссертационной работы Саршор Ю.Н.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, значимость для науки и практики сформулированных результатов.

Автором доказано, что у пациентов с внебольничной пневмонией сывороточный уровень ароматических метаболитов отражает тяжесть состояния, что подтверждается прямой корреляционной связью ароматических метаболитов и шкал APACHE II и SOFA.

Показано, что ароматические метаболиты являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода, при этом фенилмолочная кислота (ФМК) обладает лучшей прогностической информативностью по сравнению с другими фенилкарбоновыми кислотами (при поступлении в отделение

реанимации). На основании полученных данных разработан оригинальный метод комплексной оценки состояния пациента и риска летального исхода по уровню фенилмолочной кислоты (ФМК) в сыворотке крови. Более точно риск летального исхода предлагается оценить на основе прогностической модели «SOFA+ФМК» или «CURB-65+ФМК», включающей уровень ФМК в сыворотке крови и бальную оценку тяжести состояния шкалы SOFA или CURB-65, соответственно.

В результате проведенных исследований автором выявлена корреляционная связь концентрации ароматических метаболитов с концентрацией прокальцитонина, NT-proBNP, АКТГ, кортизола, что позволяет считать АММ критериями диагностики осложнений и эффективности проводимой терапии. Доказано и обосновано, что высокая концентрация ароматических метаболитов способствует развитию сердечно-сосудистой недостаточности за счет нарушения синтеза катехоламинов через ингибицию тирозингидроксилазы.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности и значимости диссертационной работы как для науки, так и для практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации.

Диссертация Саршор Ю.Н. оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована 27 таблицами и 14 рисунками. Работа построена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики пациентов и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 166 источников.

Во введении автор приводит аргументы об актуальности исследования, формулирует цель и конкретные задачи исследования, приводит данные о

научной новизне, основные положения, выносимые на защиту. Автором также даны подробные практические рекомендации, значимые для медицины в целом.

Глава 1 (литературный обзор) посвящена диагностике осложнений внебольничной пневмонии и включает наиболее важные современные отечественные и зарубежные источники. Основной акцент в обзоре сделан на роли ароматических микробных метаболитов как показателей функциональной активности микробиоты (бактериальной нагрузки) в развитии органной дисфункции, что может способствовать прогрессированию пневмонии, развитию осложнений и летального исхода.

Глава 2 «Характеристика клинических наблюдений и методов исследования» отражает клиническую характеристику пациентов. Методы исследования детально описаны, современны и адекватны поставленной цели и задачам исследования. В исследование включено 54 пациентов, что достаточно для корректного статистического анализа и формулировки выводов. Глава хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками.

Глава 3 посвящена результатам исследования и состоит из нескольких подразделов в соответствии с поставленными задачами. Диссертант на основании анализа клинических наблюдений доказывает, что у пациентов с пневмонией, нуждающихся в интенсивной терапии, уровень ароматических метаболитов в сыворотке крови отражает тяжесть состояния и является значимым предиктором летального исхода. Также в работе показано, что ароматические метаболиты могут быть ассоциированы с развитием вторичной дисфункции миокарда, что подтверждается прямой корреляцией их уровня с NT-proBNP. Обоснована гипотеза о влиянии фенилмолочной (ФМК), п-гидроксифенилмолочной (п-ГФМК) и п-гидроксифенилуксусной (п-ГФУК) кислот на развитие сердечно-сосудистой недостаточности посредством участия в метаболическом пути синтеза катехоламинов через воздействие на активность тирозингидроксилазы (ключевого фермента синтеза катехоламинов). В основе гипотезы - выявленные высокие уровни

ФКК у пациентов с септическим шоком и тесная прямая корреляция ФКК с гомованилиновой кислотой (конечным метаболитом дофамина - потенциальным ингибитором тирозингидроксилазы по принципу отрицательной обратной связи).

В заключении обобщены результаты исследования и доказана рациональность мониторинга и целенаправленной коррекции уровня фенилкарбоновых кислот у больных с осложненным течением пневмонии.

Выводы диссертационной работы достаточно аргументированы результатами проведенных исследований и хорошо отражают решение поставленных перед исследователем задач. В представленной диссертационной работе полностью обоснованы положения, выносимые на защиту, а также даны исчерпывающие практические рекомендации для врачей анестезиологов-реаниматологов.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат и научные работы, опубликованные автором по изучаемой тематике полностью отражают основные положения диссертации и результаты собственных исследований. Замечаний к автореферату нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Саршор Юлии Николаевны «Клинико-диагностическое значение ароматических метаболитов при осложненном течении пневмонии» по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержатся теоретические и практические положения, которые можно квалифицировать как новое решение научной задачи по улучшению диагностики и прогнозирования осложнений у пациентов с внебольничной пневмонией путем разработки и внедрения в клиническую практику определения концентрации ароматических метаболитов, что имеет существенное значение для анестезиологии и реаниматологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов и полученных выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (ред. от 30.07.2014 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Саршор Юлия Николаевна, достойна присуждения ученой степени кандидат медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Отзыв дан в диссертационный совет Д 001.059.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

Профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор *Зинсхина* М.А. Выжигина

Подпись доктора медицинских наук,
профессора М.А. Выжигиной

«ЗАВЕРЯЮ»
«10» _____ июля 2018 г

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



О.Н. Воскресенская