

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию **Сарапа Павла Владимировича**

“Оптимизация иммунотропной терапии при ургентной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы”,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность избранной темы

Задача, поставленная в исследовании П.В. Сарапа, – разработка новых подходов для оценки тяжести и динамики состояния пациентов при ургентной хирургической патологии с целью адекватного выбора иммунотропных лекарственных средств – очень интересна и **актуальна**, так как до сих пор инфекционные осложнения после оперативных вмешательств и травм являются основной причиной смертности пациентов хирургического профиля. Для решения этой задачи автор собрал мощный массив данных – в общей сложности около 800 историй болезни пациентов, обследованных по нескольким группам показателей (гематологических, биохимических, иммунного статуса, и т. д.). Пациенты различались по тяжести заболевания и его динамике, характеру оперативных вмешательств, а также получаемому послеоперационному терапевтическому лечению. Очевидно, что решение поставленной автором задачи невозможно без применения большого арсенала современных многомерных статистических методов, что само по себе является весьма нетривиальной проблемой, тем более в практической медицине. Также очевидно, что на всех этапах исследования автор должен был очень ясно представлять себе глубинный предметный смысл применяемых им статистических и компьютерных операций и преобразований и отразить его в дизайне исследования.

Основной идеей, красной нитью проходящей через всю работу, являлось разбиение всех обследованных пациентов на две группы – обучающую и контрольную, а также разбиение обучающей выборки на несколько кластеров в соответствии с иммунным статусом пациентов. Кроме того, внутри кластеров для каждого пациента оценивалась дополнительная характеристика – степень удаленности от центра кластера. За этими процедурами кроется весьма оригинальная предметная гипотеза: изменения иммунного статуса пациента происходят ступенчатым образом из одного

устойчивого состояния в другое по мере накопления необходимого потенциала для осуществления этих изменений, а нахождение пациента далеко от центра кластера означает, что его иммунный статус находится в состоянии перехода и, следовательно, в данный момент является неустойчивым. Показатели иммунного статуса, более тесно связанные с внешними влияниями, являются системообразующими. Эти показатели с клинической точки зрения наиболее информативно отражают варианты организации иммунной системы.

Для остальных показателей ищется статистическая связь с иммунным статусом и его устойчивостью, которая, в случае успеха, служит для прогноза исхода заболевания на контрольной выборке, а также для выбора адекватных иммунотропных лекарственных средств, применяемых в послеоперационной терапии.

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

Разбиение всех обследованных пациентов на две группы – обучающую и контрольную – абсолютно правильно, и полностью соответствует современным представлениям о способах обеспечения статистической достоверности при оценке связей между показателями и прогнозе их неизвестных значений. Размеры выборок, 440 пациентов в обучающей выборке и 80 – в контрольной, вполне достаточны для получения достоверных выводов. Разбиение на кластеры и оценка их числа сделаны в соответствии с современными статистическими рекомендациями, для разбиения на кластеры применен метод К-средних, для выбора числа кластеров максимизировано среднее расстояние между центрами кластеров. Оптимальным оказалось разбиение на шесть кластеров. Степень удаленности от центра кластера представлена номером соответствующего квартиля. Эта оценка является робастной, то есть, устойчивой к статистическим выбросам.

Выбор показателей, отражающих иммунный статус пациента, сделан на основе статистической обработки большого числа различных показателей хорошо известными методами главных компонент и факторного анализа. Оба метода дали практически идентичные результаты, так что вполне можно было обойтись любым из них. В первую компоненту с максимальным

вкладом вошли показатели, связанные с клеточным звеном иммунной системы. Известно, что именно клеточное звено иммунной системы при ургентной хирургической патологии, в особенности, при развитии гнойной хирургической инфекции, определяет течение заболевания и характеризует состояние пациентов.

В диссертации применен достаточно грамотно и по существу, не считая неизбежных шероховатостей, большой набор статистических методов, включая многомерные: дисперсионный анализ, анализ кривых выживания, метод главных компонент, факторный анализ, кластерный анализ, пошаговый метод множественной регрессии. Дизайн эксперимента соответствует поставленной задаче.

Необходимо отдельно отметить, что, с точки зрения ортодоксальной статистики, диссертант часто избыточно использует математические методы – два, где достаточно одного, или пять, где достаточно двух и т.д. Однако в прикладных исследованиях это отнюдь не является недостатком. Реальные данные всегда отклоняются от предположений, при выполнении которых эти методы строго могут быть применены. Поэтому в прикладной статистике, наоборот, рекомендуется использовать разные методы для решения одной и той же задачи. Если результаты совпадают или близки, это служит дополнительной гарантией их надежности.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Наиболее впечатляет разработанный диссертантом способ оценки тяжести состояния пациента и прогноза исхода заболевания, основанный на значениях кластеров и квартилей показателей иммунного статуса пациентов. И на обучающей и на контрольной выборках этот способ показал более высокую информативность, чем обычно используемые шкалы оценки тяжести состояния.

Кроме того, диссертантом впервые обнаружены различия между эффективностью действия иммунотропных препаратов в зависимости от разработанного им же квартильного показателя иммунного статуса пациентов. Это соответствует принципам персонифицированной медицины, так как позволяет выбрать для лечения пациентов с ургентной хирургической

патологией наиболее подходящие иммуностропные и антиоксидантные препараты.

Недостатки

В такой большой работе, естественно, не могло обойтись без некоторых недостатков. Так на стр.101 диссертант пишет: “Для шкал тяжести состояния Apache II, SOFA, SAPS II, MODS достоверность коэффициентов корреляции Спирмена r_S $p < 0,001$ (табл. 12). Тесная связь с показателями пациентов значений Ф-1–Ф-4 позволяет использовать их в качестве самостоятельных характеристик клинического состояния пациентов, определяющих патогенетические аспекты заболевания”. Однако из высокой достоверности коэффициентов корреляции еще не следует высокой силы связи между переменными. К сожалению, эта весьма распространенная ошибка проникла и данную диссертационную работу. Судя по табл. 12 эта связь должна быть оценена как средняя. К счастью, при проверке на контрольной выборке с помощью дисперсионного анализа (рис. 10) значение этой связи действительно оказалось не слишком высоким, и, следовательно, ошибка не повлияла на окончательные выводы.

На стр. 145 и кое-где далее коэффициент аппроксимации R^2 ошибочно назван достоверностью аппроксимации, хотя и в таблице сокращений и в других местах текста, а также в автореферате он поименован правильно. Это не сказалось на предметных выводах, так как диссертант относил к достоверным только результаты с $R^2 \geq 0.99$, что при его объемах материала заведомо соответствует действительности.

К недостаткам работы П.В. Сарапа можно, на мой взгляд, отнести и излишнюю увлеченность слишком общими концепциями, которые не всегда находят соответствие с конкретными результатами автора. Например, стр. 52–53 диссертации полностью посвящены весьма детальному изложению математических моделей динамики патологии иммунологического состояния пациента в виде дифференциальных уравнений. Поначалу создается впечатление, что автор сейчас применит нечто подобное для своей задачи. Но оказывается, автор излагал это только для того, чтобы заявить, что он именно этого делать не будет, а пойдет другим путем. Но в таком случае стоило охарактеризовать применение такого рода математических моделей в

более общем виде и гораздо короче.

На стр. 86., очевидно, опечатка: “Оптимальное число кластеров определяли на основании вычисления величин евклидовых расстояний между среднегрупповыми величинами с использованием коэффициента Пирсона”.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа является завершенной, написана хорошим и ясным языком и оформлена в соответствии со стандартами. Результаты диссертационной работы П.В. Сарапа вполне достойно представлены в печати в полном соответствии с п. 13 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”. Автором опубликовано 80 работ, из них 24 статьи в журналах из Перечня ВАК, и получено 6 патентов по теме диссертации. Автореферат соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Заключение

Диссертация Сарапа Павла Владимировича является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в области ургентной хирургии, что полностью соответствует требованиям п. 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней” от 24.09.2013, а ее автор, Сарап Павел Владимирович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярно-генетических систем
Института цитологии и генетики СО РАН
доктор биологических наук,

28.02.14

ФГБУН Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН)

Адрес: 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева, 10

Для телеграмм: Новосибирск 90, ЦИТОЛОГИЯ

Телефон: +7(383) 363-49-80

Факс: +7(383) 333-12-78

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru



В.М. Ефимов

