

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Ольги Ивановны Светлицкой
на диссертацию Ракашевича Дмитрия Николаевича
«Селективная гемосорбция и экстракорпоральная
аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением
COVID-19», представленную к защите в совет Д 03.18.08
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Название диссертации, цель, задачи, объект и предмет исследования, положения, вынесенные на защиту, совокупность решаемых вопросов, результаты и выводы исследования полностью соответствуют п. 5 паспорта специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология отрасли «медицинские науки» – «Современные технологии в интенсивной терапии критических состояний респираторная и экстракорпоральная поддержка, коррекция гемодинамики, экстракорпоральная детоксикация...», утвержденному приказом ВАК Республики Беларусь № 295 от 30 ноября 2020 г.

Актуальность темы диссертации

Проблема эффективной интенсивной терапии инфекции COVID-19 остается одной из важнейших для здравоохранения ввиду сохраняющегося отсутствия этиотропного лечения. Несмотря на то, что в большинстве случаев инфекция SARS-CoV-2 в настоящее время протекает бессимптомно или в легкой форме, в ряде случаев заболевание может прогрессировать до интерстициальной пневмонии с развитием тяжелых и потенциально фатальных осложнений – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса. Летальность при тяжелом течении инфекции может достигать 62%, при этом в группе пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделениях анестезиологии и реанимации – 75-90%. Появление новых типов респираторных вирусов, таких как SARS-CoV-2, против которых у людей еще не сформирован иммунный ответ, в отсутствие специфических противовирусных препаратов приводит к неограниченному размножению вирусных частиц, что сопровождается чрезмерной активацией иммунной системы с образованием и высвобождением в кровь большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов, формируя так называемый цитокиновый шторм, в результате которого происходит повреждение жизненно важных органов и тканей с развитием полиорганной недостаточности. В такой ситуации на первое место в плане лечения выходит комплексная интенсивная терапия, которая, воздействуя на ключевые звенья патогенеза, направлена на снижение тяжести течения заболевания и профилактику развития осложнений.

В представленной диссертационной работе изучены возможности снижения выраженности системного провоспалительного ответа с помощью методик экстракорпорального очищения крови с целью снижения клинико-лабораторных проявлений и последствий цитокинового шторма у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Таким образом, тема диссертации Ракашевича Дмитрия Николаевича актуальна и полностью соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь.

Степень новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту

В результате проведенных исследований Ракашевичем Д.Н. получены принципиально новые данные, представляющие научную ценность, а именно:

- определена безопасность применения селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19;

- установлено, что включение селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию пациентов с тяжелым течением COVID-19 сопровождается снижением концентрации фибриногена и отсутствием повышения концентрации Д-димеров;

- доказано, что использование селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии статистически значимо улучшает респираторный статус пациентов с тяжелым течением COVID-19;

- установлено, что применение селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии позволяет эффективно подавить COVID-19-ассоциированный цитокиновый шторм, что проявляется статистически значимым снижением уровня провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и повышением концентрации лимфоцитов;

- доказано, что проведение селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии сопровождается повышением количества лимфоцитов, что свидетельствует о иммунорегуляторном свойстве метода;

- на основании проведенного исследования соискателем разработан алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненного цитокиновым штормом.

Научный приоритет разработки подтвержден патентом на изобретение «Средство для снижения гиперкоагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19» ВУ 24067 от 30.05.2023 г., выданным Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Ракашевича Д.Н. выполнено на высоком методологическом уровне. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций не вызывают сомнений, поскольку соискателем использован материал, обладающий достаточной репрезентативностью для достижения статистической значимости результатов.

Научные выводы и рекомендации диссертации основаны на анализе результатов обследования и лечения 101 пациента с тяжелым течением COVID-19, осложненного цитокиновым штормом. Работа является наблюдательным когортным проспективным клиническим исследованием. Результаты обследования и степень эффективности разработанных методов лечения оценены с использованием современных методик и статистических программ, рекомендуемых для медико-биологических исследований. Дизайн исследования является логичным и не вызывает претензий.

Основные научные результаты диссертационной работы Ракашевича Д.Н. сформулированы в разделе «Заключение» и полностью соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, отражены в публикациях. Рекомендации по практическому использованию результатов конкретны и применимы для здравоохранения.

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что результаты проведенного диссертационного исследования достоверны, полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и обладают высокой степенью доказательности.

Научная, практическая и экономическая значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость

Диссертация выполнена на базе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» под научным руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой анестезиологии-реаниматологии Якубцевича Р.Э. в рамках научно-исследовательской кафедральной работы «Разработка новых подходов в анестезиологическом обеспечении, диагностике и интенсивной терапии пациентов с сепсисом, ишемической болезнью сердца, полиорганной дисфункцией, нарушением гемостаза, а также при кондиционировании органов и тканей», а также в рамках научно-исследовательской работы, финансируемой грантом учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Влияние селективной гемосорбции в комбинации с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией на элиминацию провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненного цитокиновым штормом» в соответствии с приоритетными направлениями научных исследований Республики Беларусь.

Научная значимость полученных результатов заключена в установлении эффективности и безопасности включения селективной гемосорбции через

«Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в состав комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, что позволило статистически достоверно снизить концентрации фибриногена, интерлейкина-6, интерлейкина-8, С-реактивного белка, лактата, не допустить повышения концентрации Д-димеров, сопровождалось разрешением тканевой гипоперфузии и статистически достоверным повышением респираторного индекса (РИ), ROX-индекса, количества лимфоцитов, уменьшением по сравнению с исходными значениями суммарного потока кислорода при проведении неинвазивной оксигенотерапии, снижением потребности перехода на следующий уровень респираторной поддержки, сокращением необходимости проведения ИВЛ, снижением уровня респираторной поддержки.

Соискателем доказано, что селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия достоверно улучшают основные клинические и лабораторные показатели, приводя к статистически достоверному снижению суммы баллов по шкалам APACHE II, NEWS2, ШОКС-КОВИД, что свидетельствует об улучшении состояния пациентов. Включение селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию тяжелого течения COVID-19 сопровождается статистически значимым снижением шансов наступления неблагоприятного исхода на 14-е сутки в 3 и 2 раза по сравнению с терапией тоцилизумабом и левилимабом, соответственно; в 2,5 раза – по сравнению с терапией левилимабом на 28-е сутки.

Подтверждением научной значимости и новизны результатов исследования служит патент на изобретение «Средство для снижения гиперкоагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19» BY 24067 от 30.05.2023 г., выданный Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы состоит во внедрении в практическое здравоохранение полученных результатов. Соискателем разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии (инструкция по применению № 007-0123, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 15.05.2023 г.), получено 6 актов о внедрении результатов исследования в лечебную практику учреждений здравоохранения Гродненской и Брестской области, 3 акта о внедрении результатов в учебный процесс учреждений образования Республики Беларусь.

Экономическая значимость

Соискателем было установлено, что финансовая экономия на 1 пациента при применении в комплексной интенсивной терапии гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии по сравнению с лечением тоцилизумабом составляет 520,63 бел. рублей, с левилимабом – 1471,5 бел. рублей.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации в полной мере опубликованы в научной печати. По результатам диссертационного исследования опубликованы 34 печатные работы, включая 12 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п.19 Положения ВАК о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (9,31 авторских листа), 1 статья в издании Российской Федерации, 9 статей и 13 тезисов докладов в сборниках научных трудов и материалов международных и республиканских научно-практических конференций.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация построена традиционно и содержит следующие разделы: введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 4 главы собственных исследований, заключение. Список использованных источников включает 190 источников и 36 собственных публикаций диссертанта. Раздел «Приложения» содержит 1 инструкцию по применению, 1 патент и 9 актов о внедрении результатов исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям, изложенным в «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 г. № 3.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

На основании изучения диссертации, автореферата, публикаций считаю возможным заключить, что представленная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования и статистической обработки полученных данных, имеет как научно-практическую, так и социальную значимость. Полнота и достоверность результатов работы, обоснованность и конкретность выводов, практических рекомендаций дают основание сделать заключение о соответствии научной квалификации Ракашевича Дмитрия Николаевича ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Замечания

1. В пункте 6.4 диссертации «Алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии при тяжелом течении инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом», на 90-91 страницах диссертант указывает, что применение блокаторов рецепторов ИЛ-6 противопоказано при высоком риске бактериальной и грибковой инфекции, при этом отсутствует

информация о том, каким образом, клинически и/или лабораторно, необходимо определить степень такого риска.

2. Диссертантом не указан способ и схема введения блокаторов рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба и левилимаба, не акцентировано внимание, что левилимаб у пациентов в отделениях анестезиологии и реанимации применяется по 1 инъекции в течение 2 дней.

Вопросы

1. Было бы эффективным применение у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» без использования экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии?

2. Каков механизм влияния селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии на повышение количества лимфоцитов?

Замечаний принципиального характера к работе нет. Имеются отдельные опечатки и стилистические неточности, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19» является завершенной квалификационной самостоятельно выполненной научной работой. Исследование отличается высоким уровнем новизны и решает важную научную и медико-социальную задачу, заключающуюся в повышении эффективности лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Диссертация Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19» отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует требованиям п.п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь №560 от 17 ноября 2004 г. (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, отрасли «медицинские науки», а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология может быть присуждена Ракашевичу Дмитрию Николаевичу за новые научно обоснованные результаты, включающие:

– разработку метода подавления COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 с

использованием селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии, что подтверждено статистически значимым снижением основных маркеров воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный белок);

– выявление иммунорегуляторного свойства селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии тяжелого течения инфекции COVID-19, что подтверждается повышением количества лимфоцитов;

– разработку и внедрение в систему здравоохранения алгоритма применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией при тяжелом течении COVID-19.

Полученные результаты в совокупности вносят существенный вклад в решение важной научно-практической задачи современной реаниматологии по улучшению результатов лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19

Практические рекомендации и результаты диссертации могут быть использованы в лечебном процессе отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь для оказания медицинской помощи пациентам с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
главный врач
учреждения здравоохранения
«Городская клиническая
больница скорой
медицинской помощи»

О.И.

О.И.Светлицкая

