

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Илюкевича Георгия Владимировича 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**

Диссертация Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, которая по своему содержанию соответствует специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология и отрасли «медицинские науки», а именно п. 5 области исследования паспорта специальности «Современные технологии в интенсивной терапии критических состояний – респираторная и экстракорпоральная поддержка, коррекция гемодинамики, экстракорпоральная детоксикация, нутриционная поддержка, иммунная, антибактериальная и инфузионно-трансфузионная терапии», утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 30.11.2020 № 295.

Название диссертации соответствует ее содержанию, отражает суть поставленной цели и задач исследования, а также полученных результатов, выдвигаемых на защиту положений и выводов работы.

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертация Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19» посвящена актуальной проблеме анестезиологии и реаниматологии – интенсивной терапии инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом и повышению её эффективности путем включения в комплексную интенсивную терапию селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии. Известно, что течение инфекции SARS-CoV-2 в ряде случаев может осложняться развитием синдрома активации макрофагов и цитокиновым штормом. Несмотря на все достижения современной медицины, проблема эффективного лечения COVID-19 остается одной из важнейших для клиницистов всего мира ввиду отсутствия до

настоящего времени этиотропной терапии данной инфекции. Кроме общепринятой консервативной лекарственной терапии COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма блокаторами рецепторов ИЛ-6 (интерлейкина-6), большое значение имеет своевременная патогенетическая терапия, направленная на непосредственное удаление из организма медиаторов воспаления, токсичных субстанций и продуктов тканевого метаболизма. В связи с этим применение методов экстракорпоральной детоксикации у данной категории пациентов является своевременным и патогенетически обоснованным.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать актуальными дальнейшие исследования, направленные на разработку новых методов лечения пациентов с тяжёлым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, их обоснование и оценку эффективности.

Тема диссертации Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19», её цель и задачи являются актуальными.

#### **Степень новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту**

Все научные положения, выносимые на защиту, и результаты, полученные в диссертации, обладают высокой степенью новизны, а именно:

1. Проведение комплексной интенсивной терапии с включением селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии не сопровождалось отрицательным воздействием на гомеостаз пациентов, о чем свидетельствует проведенный автором мониторинг основных клинико-лабораторных показателей.
2. Диссертант установил положительное влияние селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексном лечении на гемостаз, в частности на уровень фибриногена и концентрацию Д-димеров, снижение которых на фоне проводимого лечения является одним из ключевых моментов в профилактике развития микро- и макротромбозов у пациентов с COVID-19-ассоциированным цитокиновым штормом.
3. Дана комплексная клинико-лабораторная оценка респираторного статуса пациентов с использованием современных расчетных индексов на фоне комплексной интенсивной терапии с применением методов экстракорпоральной детоксикации и установлено его значительное улучшение на фоне терапии.
4. В ходе исследования диссертантом установлено значительное снижение

уровня воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), а также повышение концентрации лимфоцитов, что, наряду с клиническими данными, свидетельствовало о «купировании» COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма.

5. Динамика улучшения основных клиничко-лабораторных данных на фоне проводимой комплексной интенсивной терапии с включением селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии и полученные результаты лечения свидетельствовали о высокой эффективности проводимого лечения и целесообразности включения экстракорпоральных методов детоксикации у пациентов с инфекцией COVID-19, осложнившейся развитием цитокинового шторма.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры анестезиологии-реаниматологии ГрГМУ «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» и гранта ГрГМУ «Влияние селективной гемосорбции в комбинации с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией на элиминацию провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложнённой цитокиновым штормом» по методологическому сопровождению, уровню и объему проведенных исследований, качеству полученных результатов, научно-практической значимости полностью отражает выполнение поставленных задач и соответствует содержанию исследования.

Диссертация представляет собой наблюдательное когортное проспективное клиническое исследование, включающее 101 пациента с тяжелым течением COVID-19 с разделением пациентов на 3 группы в зависимости от проводимой терапии (консервативная терапия тоцилизумабом и левилимабом, с применением гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии), что обосновано и соответствует цели и задачам исследования.

Статистическая обработка результатов выполнена с применением современных расчетных методов. Количественные переменные выражались в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Me [25%; 75%]. Сравнение распределений категориальных показателей (факторов) между группами выполнялось при помощи критерия однородности  $\chi^2$ -Пирсона. Значимость

результатов оценено методом зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков диссертантом применялся непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. При множественных попарных сравнениях использовалась поправка Холма на р-значения. Показатели выживаемости в исследуемых группах диссертант оценил методом Каплана-Мейера. Для изучения связей между летальностью и включенными в исследование переменными были построены модели бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной, откликом в моделях выступал факт отсутствия/наличия летального исхода. Статистическая значимость оценки регрессионного коэффициента определялась по статистике Вальда.

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

Научная значимость результатов, полученных в ходе исследования Ракашевича Д.Н. заключается в том, что автором было доказано, что включение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом не оказывает отрицательного воздействия на гемодинамический статус пациентов, функциональный статус печени и почек, не вызывает значимых повреждений форменных элементов крови при прохождении по экстракорпоральному контуру и элиминацию общего белка, не снижает уровень фибриногена, приводит к достоверному снижению концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, С-реактивного белка и сопровождается повышением количества лимфоцитов, способствует достоверному повышению респираторного индекса, ROX-индекса, уменьшению концентрации лактата и разрешению тканевой гипоперфузии, что свидетельствует о целесообразности и высокой эффективности их применения у пациентов данной категории.

Практическая значимость работы заключается в том, что, в результате проведенного исследования, соискателем разработан и внедрён в практическое здравоохранение алгоритм лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии. Разработанные практические рекомендации улучшают результаты лечения пациентов с тяжёлым течением COVID-19, осложненным развитием цитокинового шторма.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии-реаниматологии ГрГМУ, кафедры инфекционных болезней ГрГМУ, кафедры анестезиологии-реаниматологии ВГМУ. Результаты

исследования внедрены в лечебный процесс УЗ «Волковысская центральная районная больница», УЗ «Слонимская центральная районная больница», УЗ «Гродненская областная инфекционная больница», УЗ «Гродненская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «Гродненская университетская клиника», УЗ «Брестская областная клиническая больница». Всего получено 9 актов внедрения в лечебный и учебный процессы.

Полученные результаты исследования способствуют повышению эффективности лечения, что, несомненно, имеет высокую социально-экономическую значимость, которая заключается в улучшении результатов лечения пациентов с тяжёлым течением инфекции COVID-19.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 34 печатные работы, из них 12 статей в рецензируемых журналах и сборниках, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 9,31 авторских листа, из них 1 статья в издании Российской Федерации (общим объемом 1,02 авторского листа, 9 статей в сборниках научных работ, материалов международных и республиканских научно-практических конференций, общим объемом 2,17 авторских листа, 13 тезисов докладов – в сборниках конференций (0,92 авторских листа).

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкции по применению «Алгоритм лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии».

Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь выдан 1 патент на изобретение ВУ № 24067 «Средство для снижения гиперкоагуляции у пациентов с тяжёлым течением COVID-19».

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и автореферат оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации и автореферата, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь.

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, библиографический список, включающий 190 источников литературы (русскоязычных – 39, англоязычных – 152), список

публикаций соискателя, 11 приложений, включающих инструкцию по применению, патент и акты внедрения.

Представленная информация в диссертации подчинена цели исследования, сформулированной автором в соответствии с научным уровнем изложения материала. Материал структурирован, изложен сжато, логично и аргументировано.

Автореферат отражает содержание диссертации и основные положения, выносимые на защиту. Все основные разделы диссертации написаны хорошим русским языком, читаются легко, оформление их соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к работам такого типа.

### **Вопросы и замечания**

1. Почему при комплексной динамической оценке состояния пациентов не использовалась шкала SOFA, которая считается основной прогностической шкалой при бактериальном сепсисе, который также, как и тяжелое течение COVID-19, может характеризоваться цитокиновым штормом?

2. В главе 2 на 48 странице, где речь идет о прекращении сеансов гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии, соискателем указано «При значительном улучшении перечисленных выше показателей проведение процедур прекращалось», при этом конкретных числовых значений этих показателей не приводится.

3. В работе встречаются немногочисленные стилистические и орфографические ошибки, а также неудачные формулировки.

Вместе с тем, все указанные замечания не носят принципиального характера, не влияют на основные выводы и положения работы, и не умаляют всех достоинств представленного диссертационного исследования.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

На основании изучения диссертации, автореферата и опубликованных работ считаю, что диссертация «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство и свидетельствующей о том, что Ракашевич Д.Н. обладает способностью самостоятельно проводить научные исследования и его научная квалификация соответствует искомой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

### **Заключение**

Диссертация Ракашевича Дмитрия Николаевича «Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19», представленная к защите в совет по защите диссертаций Д 03.18.08 на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, отрасли – медицинские науки, по актуальности избранной темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, уровню внедрения материалов в практическую деятельность, 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. с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Ракашевичу Д.Н. ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология может быть присуждена за:

- оценку безопасности и эффективности включения селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию пациентов с тяжелым течением COVID-19,
- доказательство положительного влияния комплексной интенсивной терапии с включением методов экстракорпоральной детоксикации (селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии) на параметры коагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что подтверждено патентом на изобретение Республики Беларусь,
- выявление динамики улучшения показателей респираторного статуса пациентов с тяжелым течением COVID-19 при включении селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию,
- доказанную возможность положительного влияния на течение гипериммунного воспалительного процесса селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии, включенных в комплексную интенсивную терапию пациентов с тяжелым течением COVID-19,

– доказательство улучшения результатов лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным развитием цитокинового шторма, путем включения в комплексную интенсивную терапию селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии .

Официальный оппонент,  
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии института  
повышения квалификации и переподготовки  
кадров здравоохранения учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

Г.В. Илюкевич

