

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Лейдермана Ильи Наумовича на диссертационную работу Соловейчик Екатерины Юрьевны на тему: «Персонализация интенсивной терапии у пациентов с коморбидными заболеваниями и вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы исследования

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 формально закончилась, новая коронавирусная инфекция остается серьезной проблемой для ученых и клиницистов всего мира и по сей день. Клиническая картина COVID-19 имеет обширный спектр проявлений, начиная с бессимптомного и малосимптомного течения, заканчивая тяжелой пневмонией с обширной площадью поражения легких и гипервоспалительным синдромом. Некоторые авторы выделяют три степени тяжести коронавирусной инфекции: первая – легкое течение, имеющее неспецифические симптомы, такие как недомогание, сухой кашель, лихорадка; вторая – среднетяжелое течение в форме вирусной пневмонии с кашлем, фебрильной лихорадкой и, возможно, гипоксией; третья – наиболее тяжелая, которая проявляется внелегочным системным гипервоспалительным синдромом.

С 2020 по 2025 годы были опубликованы многочисленные отечественные и зарубежные исследования, описывающие особенности течения и интенсивной терапии пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Необходимо признать, что и сегодня отсутствует надежная доказательная база, что отражается в неоднозначных клинических рекомендациях по большинству направлений интенсивной терапии НКИ COVID-19.

Отличительной чертой COVID-19 является его преимущественное воздействие на пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, при этом основными факторами риска являются сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, сахарный диабет, ожирение. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) и особенно ожирение также тесно взаимосвязаны с нарушением углеводного обмена и частотой развития сахарного диабета, а при ИМТ более 35 кг/м² доля пациентов на инвазивной ИВЛ - наиболее высокая.

Совершенно очевидно, что основная роль в тяжелом течении COVID-19 принадлежит иммунному ответу хозяина, который, прежде всего, проявляется «медиаторной бурей». В настоящее время изучается большое количество методов лечения, направленных на подавление гипервоспалительной реакции, но ни один из них не имеет убедительных доказательств эффективности.

Одним из таковых является использование кортикостероидов, в частности, дексаметазона. Еще в марте 2020 года Jamaati H. с соавторами провели исследование, включавшее в себя 50 пациентов, 25 из которых получали дексаметазон в дозировке 20 мг в течение первых пяти дней с момента госпитализации, а затем 10 мг с шестого по десятый дни. Согласно результатам данного исследования 92% пациентов в группе дексаметазона и 96% в контрольной группе нуждались в неинвазивной ИВЛ, среди них 44% в группе дексаметазона и 52 % в контрольной группе нуждались в инвазивной ИВЛ. Авторы исследования обратили внимание на результаты МСКТ легких – в группе дексаметазона улучшения наблюдались у 40% пациентов, в то время как в контрольной группе лишь у 12% больных. По результатам контролируемого открытого рандомизированного исследования (RECOVERY), выявлено снижение 28-дневной смертности среди пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии или искусственной вентиляции легких, при применении дексаметазона в течение десяти дней. Отмечено также снижение 28-дневной летальности при применении дексаметазона спустя семь дней после начала заболевания. Среди пациентов, получавших кислородотерапию, применение дексаметазона было связано с более низким риском перевода на инвазивную искусственную вентиляцию легких, а для тех, кто уже находился на инвазивной ИВЛ, с большими шансами на успешное отлучение от ИВЛ. В то же время, согласно результатам метаанализа, проведенного еще в марте 2020 года, применение кортикостероидов может снижать клиренс вируса и увеличивать сроки госпитализации пациентов. Как известно, ряд медицинских сообществ приняли решение включить дексаметазон в протоколы лечения пациентов с НКИ COVID-19. Суммируя вышеизложенное, кортикостероиды, с одной стороны, действительно способны подавить гипериммунный ответ, а с другой – увеличивают риск оппортунистических или внутригоспитальных инфекций, способны подавить работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вызывать гипергликемию, а также снижать клиренс вируса.

Таким образом, тематика диссертационной работы Е.Ю.Соловейчик, посвященной персонификации такого направления интенсивной терапии как подавление прогрессирования генерализованной воспалительной реакции (гипервоспаления) у пациентов с тяжелыми вирусными пневмониями на фоне COVID-19, является актуальной для анестезиологии и реаниматологии и имеет как научную, так и практическую ценность.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе представлены новые данные об особенностях клинического течения критического состояния и результатах интенсивной терапии пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Впервые показано, что самый высокий риск неблагоприятного клинического исхода при тяжелой COVID-19–пневмонии имеют пациенты с коморбидными заболеваниями старше 71 года, а также пациенты, которым кортикостероиды назначались более 8 суток. Как гипертермия, так и гипотермия у пациентов с коморбидными заболеваниями отражают тяжесть вирусной пневмонии и ассоциированы с высокой летальностью и длительностью пребывания ОРИТ. Наиболее благоприятное течение тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями имеет место при нормогликемии на момент госпитализации и низкой вариабельности гликемии в течение первых 5 суток интенсивной терапии. Впервые доказано, что персонифицированный подход к назначению дексаметазона под контролем С-реактивного белка является эффективным способом снижения длительности респираторной поддержки у пациентов с полиморбилитетом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Соловейчик Екатерины Юрьевны обоснованы и достоверны, что обусловлено высоким методическим уровнем научного исследования, выполненного с соблюдением основных принципов доказательной медицины. Работа представляет собой многоцентровое проспективное контролируемое исследование, которое построено на достаточном объеме выборки, группы исследования репрезентативны. В диссертации применены современные лабораторные и инструментальные методы исследования, объективные методики статистической обработки и анализа первичных данных, которые соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных автором результатов исследования, сформулированы корректно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании необходимости прогнозирования неблагоприятных клинических исходов при тяжелой COVID-19–ассоциированной пневмонии пациентов с коморбидными заболеваниями на основании оценки исходного состояния и динамики основных клинических и лабораторных параметров. Разработанные автором способы прогнозирования летального исхода при тяжелой COVID-19–ассоциированной пневмонии позволяют выявить тех пациентов, которые нуждаются в проведении мероприятий интенсивной терапии в первые 5 суток от момента поступления в стационар.

Важным с практической точки зрения результатом следует считать тот факт, что достаточно простые рутинные клинико-лабораторные параметры (гипертермия и гипотермия, проявлениями гипервоспаления, высокая вариабельность гликемии) могут широко применяться в качестве индикаторов тяжести состояния и обосновывать необходимость госпитализации пациентов в ОРИТ.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа написана в традиционной форме, изложена на 127 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы состоит из 272 источников, из них 255 иностранных. Работа содержит 24 таблицы, 5 рисунков, 5 приложений. Оформление работы соответствует требованиям ВАК РФ. Тема диссертации соответствует научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Во введении раскрыта актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, описано внедрение результатов диссертации в клиническую практику ОРИТ, представлены информация о публикациях, объеме выборок и структуре исследования.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор современных отечественных и зарубежных исследований, посвященных как в целом основным проблемам интенсивной терапии тяжелой НКИ и COVID-19-ассоциированной пневмонии, так и подробному анализу разнообразных данных литературы о факторах риска, лабораторных параметрах прогнозирования неблагоприятного клинического исхода у пациентов ОРИТ с НКИ с полиморбилитетом. Особый акцент сделан на особенностях ИТ у пожилых коморбидных пациентов, роли реакций системного воспалительного ответа, важности контроля гликемического профиля, а также применению глюкокортикоидов для подавления гипервоспаления,

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования. Работа представляет собой многоцентровое проспективное контролируемое исследование и проведена в соответствии с принципами доказательной медицины. Объектом исследования стали 135 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждающиеся в проведении интенсивной терапии. Предметом исследования явилась взаимосвязь основных клинико-лабораторных показателей с неблагоприятным клиническим исходом COVID-

19 ассоциированной пневмонии в ОРИТ. В главе представлены дизайн, структура исследования, общая характеристика пациентов и групп, критерии включения, невключения и исключения, методы клинического исследования и статистического анализа. Содержание главы 2 свидетельствует о строгом соблюдении автором основных принципов методологии научного поиска. Отдельно следует отметить высококачественные статистическую обработку и анализ полученных данных.

В третьей главе выявлены факторы риска смерти у пациентов ОРИТ с тяжелой COVID-19–ассоциированной пневмонией и коморбидными заболеваниями. Автор проанализировала суточные значения и временные тренды 26 клинико- лабораторных параметров, связанных с дисфункцией сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, свертывающей систем-мишеней и гипервоспалением в группах выживших и умерших пациентов. Значимыми факторами риска смерти были: возраст старше 71 года у лиц мужского пола и факт лечения кортикостероидами более 8 суток . Уровни Д-димера и прокальцитонина крови показали статистически значимо большее различие при динамическом измерении. При этом индекс коморбидности Charlson более 3 баллов не вносил значимый вклад в повышение риска смерти.

Четвертая глава посвящена изучению температурных паттернов тяжелой COVID-19–ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. Автор сравнивает основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с нормо, гипер и гипотермическим ответом. По сути - формулируются основные фенотипические признаки трех субпопуляций коморбидных пациентов ОРИТ с вирусной пневмонией. Так, у пациентов с гипертермией повышен уровень СРБ, прокальцитонина, Д-димера и креатинина, а также выше частота острой дыхательной недостаточности, требующей проведения инвазивной ИВЛ. Пациенты с лихорадкой демонстрировали худшие клинические исходы в сравнении с пациентами без лихорадки (включая пациентов с нормо- и гипотермией). Обнаружены значительные различия в уровнях лимфоцитов и нейтрофилов между лихорадящими и пациентами с нормо или гипотермией. Следует отметить, что назначение кортикостероидов не оказывало существенного влияния на температурную реакцию.

В пятой главе анализируются колебания уровня глюкозы крови в зависимости от тяжести и клинических исходов у 100 пациентов с острой дыхательной недостаточностью, ассоциированной с тяжелой COVID-19–пневмонией, требовавшей проведения респираторной поддержки. Пациенты с большой вариабельностью гликемии имели статистически значимо более выраженную гипоксемию, более высокий индекс соотношения количества нейтрофилов к лимфоцитам, статистически значимо более высокие уровни СРБ, АСТ, креатинина, ферритина , Д-димера, лактата . Также пациенты данной субпопуляции были старше и имели такие сопутствующие

заболевания, как сахарный диабет и ожирение. Величины показателя вариабельности гликемии более 2 ммоль/л в первые 5 суток были напрямую связаны с увеличением длительности пребывания в ОРИТ и повышенным риском неблагоприятного клинического исхода.

Шестая глава диссертации посвящена персонифицированному подходу к назначению дексаметазона у пациентов ОРИТ с тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией у пациентов с коморбидными заболеваниями. У 28 пациентов доза и продолжительность лечения дексаметазоном определялась на основе временных методических рекомендаций. У 30 пациентов доза и продолжительность лечения дексаметазоном определялась индивидуально, исходя из сывороточного уровня СРБ. Анализ динамики сывороточных уровней СРБ в сравниваемых группах продемонстрировал статистически значимо более низкий уровень СРБ на 2–4 сутки у пациентов с персонифицированным подбором дозы дексаметазона. Основным клиническим эффектом оригинальной методики подбора дозы глюкокортикоида стало статистически значимое снижение длительности респираторной поддержки.

В заключение автор подводит итог полученным данным, обобщает результаты проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы аргументированы, вытекают из результатов проведенного научного поиска, соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты диссертации опубликованы в 5 печатных работах (2 публикации входят в международную базу данных Scopus), включая 2 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях регионального, российского (включая с международным участием) уровней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

При прогнозировании вероятности развития неблагоприятного клинического исхода при тяжелой COVID-19–пневмонии особое внимание следует уделять пациентам с коморбидными заболеваниями старше 71 года, имеющим индекс массы тела свыше 30 кг/м², уровни прокальцитонина выше 3,4 нг/мл и Д-димера выше 1600 нг/мл, а также тем, кто получал кортикостероиды более 8 суток. Особое внимание следует уделять оценке колебаний уровня глюкозы сыворотки крови в ранние сроки интенсивной терапии для своевременного выявления пациентов с высокой вероятностью

летального исхода. Доказано, что применение кортикостероидов у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией должно осуществляться в суточной дозе, не превышающей 0,3 мг/кг внутривенного дексаметазона. Длительность лечения дексаметазоном должна быть ограничена 5 сутками и определяться индивидуально под контролем сывороточного уровня СРБ.

Автореферат диссертации отражает содержание диссертации и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования РФ.

Таким образом, диссертация Соловейчик Е.Ю. выполнена на достаточном по объему клиническом материале с соблюдением принципов доказательной медицины и высоком научном и методическом уровне. Цель исследования достигнута, поставленные задачи выполнены, основные результаты исследования опубликованы в печати.

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет.

В процессе публичной защиты диссертации хотелось обсудить следующие вопросы:

1. Как бы Вы сформулировали основные характеристики наиболее «опасного» фенотипа у пациентов с тяжелой COVID-19–ассоциированной пневмонией и коморбидными заболеваниями?
2. Высокий уровень прокальцитонина, согласно полученным Вами данным, является значимым предиктором неблагоприятного клинического исхода у пациентов с коморбидными заболеваниями. Значит ли это, что у большинства такого рода больных происходит присоединение бактериальной инфекции уже в ранние сроки интенсивной терапии?
3. Есть ли по Вашему мнению различия в оценке вариабельности уровня гликемии крови у пациентов со стрессовой гипергликемией и сахарным диабетом у пациентов с тяжелой COVID-19–ассоциированной пневмонией и коморбидными заболеваниями?

Заключение

Диссертационная работа Соловейчик Екатерины Юрьевны на тему: «Персонализация интенсивной терапии у пациентов с коморбидными заболеваниями и вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2», является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной научной задачи современной анестезиологии и реаниматологии по улучшению результатов лечения пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, степени обоснованности научных положений, объему исследований, теоретической и

практической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертация Соловейчик Екатерины Юрьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Соловейчик Екатерина Юрьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России


1.08.2025

Лейдерман Илья Наумович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лейдермана И.Н. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор




Недошивин Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Контактный телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru