

ОТЗЫВ

официального оппонента – профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Нагибиной Маргариты Васильевны на диссертационную работу Ефремова Дмитрия Олеговича «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы исследования

Несмотря на то, что 5 мая 2023г. ВОЗ была снята чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения международного значения по COVID-19, инфекция, вызванная SARS-CoV-2 продолжает представлять собой актуальную проблему здравоохранения. Реализованная стратегия борьбы с пандемией продемонстрировала необходимость осуществления своевременных и эффективных противоэпидемических мероприятий, важность совершенствования уже имеющихся и разработки новых терапевтических решений. Несмотря на успешно проводимую кампанию по вакцинации против SARS-CoV-2, применение средств этиотропной терапии, важное значение при лечении пациентов с COVID-19 имеет своевременная и адекватная патогенетическая противовоспалительная терапия.

Уже более 70 лет в лечении многих инфекционных заболеваний применяют глюкокортикоиды, так как известно, что они обладают выраженным противовоспалительным действием. Данные большинства клинических исследований демонстрируют, что применение глюкокортикоидов с целью контроля генерализованного воспаления также является одним из основных эффективных методов лечения тяжёлых пациентов с COVID-19. При этом данные об эффективности глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением

заболевания были и до настоящего времени остаются немногочисленными и противоречивыми.

Рассмотренные в диссертационном исследовании вопросы применения глюкокортикоидов у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19, а также разработка метода прогнозирования эффективности терапии, реализованного в виде доступного приложения и прогностической номограммы, представляются актуальными и значимыми для медицинской науки.

Диссертационное исследование Ефремова Д.О. выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Белобородова В.Б. и в полной мере соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В проведенном диссертационном исследовании глюкокортикоиды назначались госпитализированным пациентам со среднетяжелым течением COVID-19 с начальными признаками цитокинового шторма. Оценка эффективности проводилась по клиническим и лабораторным показателям. Неэффективность применения глюкокортикоидов подтверждали клиническими и лабораторными показателями и как следствие эскалацией противовоспалительной терапии с применением ингибиторов интерлейкина. В диссертационном исследовании доказано снижение выраженности генерализованного воспаления после применения короткого курса глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах. Впервые выявлены факторы риска неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19: сниженное количество лимфоцитов

($\leq 1,3 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($\leq 150 \times 10^{12}/\text{л}$), наличие фебрильной лихорадки ($\geq 38,5^\circ\text{C}$). Разработана и предложена оригинальная математическая модель, позволяющая оперативно получить прогноз эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, на основе выявленных факторов риска, реализованная в виде программы для ЭВМ и прогностической номограммы.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, основана на достаточном количестве клинического материала – 121 пациент, четким соблюдением критериев включения и исключения из исследования.

Основные результаты диссертационного опубликованы в 8 печатных работах, в том числе 4 из которых опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертационного исследования, получен 1 патент. Результаты диссертационной работы обсуждались на всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и возможность их использования на практике подтверждаются теоретическими обоснованиями и результатами внедрения в лечебный процесс в филиале № 1 «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России в форме приложения, прогностической номограммы.

Научные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и полностью отражают полученные результаты исследования. Выводы соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Практические рекомендации актуальны, основаны на полученных результатах и могут быть применены в клинической практике.

В работе использованы современные статистические методы, что дает основание считать научные результаты, выводы и практические рекомендации, изложенные диссертантом достоверными и обоснованными.

Научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования

Полученные в результате диссертационного исследования данные позволили автору разработать математическую модель на основе логистического регрессионного анализа, позволяющую с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать эффективность противовоспалительной терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, что позволяет оптимизировать и персонализировать лечебную стратегию, своевременно проводить эскалацию противовоспалительной терапии.

Общая характеристика работы

Диссертация построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Объем диссертации составляет 104 страницы. Библиографический указатель содержит 122 источника, в том числе 104 работы российских и 17 – зарубежных авторов. Содержит 17 таблиц и 15 рисунков.

Во введении достаточно обоснована актуальность проведенного диссертационного исследования, изложены его цель, задачи, научная новизна и практическая значимость. Приводятся положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает 4 раздела. Интересен тем, что в нем представлен и проанализирован опыт применения глюкокортикоидов у

пациентов с SARS, MERS, вирусом гриппа, а также современные данные о применении глюкокортикоидов при COVID-19 у пациентов с различным по тяжести течением заболевания. Представлены подробные данные о молекулярных механизмах действия глюкокортикоидов, на основании которых сделан вывод об эффективности их назначения на ранних стадиях воспаления.

В главе 2 подробно описаны материалы и методы исследования, которые современны, объективны и информативны. Объем клинических наблюдений, выбранные методы статистической обработки, используемые в работе, вполне достаточны для того, чтобы автор мог сделать обоснованные выводы и заключения.

В главе 3 автором представлены собственные данные: проанализированы демографические данные, данные о сопутствующей патологии, обобщенные клинико-лабораторные данных всех пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, включенных в исследование. Проведено сравнение групп пациентов, получавших и не получавших глюкокортикоиды. Доказано, что пациенты, получавшие глюкокортикоиды имели начальные клинико-лабораторные признаки цитокинового шторма. Обоснован положительный эффект после терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

В главе 4 выявлены факторы риска низкой эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

В главе 5 описана и построена прогностическая модель эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, с учетом выявленных факторов риска. Продемонстрировано практическое применение модели, реализованное в виде приложения и прогностической номограммы. Представлены клинические примеры.

В обсуждении сравниваются полученные автором результаты с результатами уже имеющихся научных данных в данной области.

В заключении обобщены итоги проведенного исследования, сформулированы основные научные и практические результаты диссертационного исследования.

Выводы сформулированы грамотно, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы и возможны к использованию в клинической практике.

Оценка содержания диссертации и степень ее завершенности

Текст диссертации соответствует ее содержанию, полученные результаты обладают научной новизной и имеют существенную научно-практическую значимость. Выводы и рекомендации диссертации обоснованы, научные публикации и автореферат адекватно отражают суть работы. Диссертация Ефремова Д.О. обладает внутренним единством, содержит новые научные положения, свидетельствующие о личном вкладе автора в науку.

Наряду с перечисленными достоинствами при изучении материалов, возник ряд вопросов дискуссионного характера, не влияющих на общую положительную оценку работы: (1) Принцип набора больных в группы; (2) Какое значение имели для исследования данные КТ ОГК; (3) Какое значение имели другие виды терапии; (4) Представленные клинические примеры недостаточно полно представлены.

Заключение

Диссертация на тему «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, посвященной прогнозированию эффективности и оптимизации применения глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым

течением COVID-19. Диссертация соответствует п. 4 «Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация» специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ефремов Дмитрий Олегович, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры

инфекционных болезней и эпидемиологии

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России

доктор медицинских наук

Нагибина М.В.

Подпись доктора медицинских наук Нагибиной М.В. заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.

«2» ноября 2023 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, дом 4.

Телефон: +7 (495)609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru

Официальный сайт: <https://www.msmsu.ru>