

ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Никифорова Владимира Владимировича 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 исследования. В период пандемии COVID-19 в условиях ограниченных медицинских ресурсов продемонстрирована важность и необходимость расширения теоретических знаний в данной области с дальнейшим их применением в клинической практике.

К числу наиболее важных стратегий, направленных на снижение летальности от этой инфекции можно отнести поиск эффективных средств патогенетической противовоспалительной терапии, направленных на купирование избыточного иммунного ответа и предупреждение развития синдрома высвобождения цитокинов. Чрезвычайно важно диагностировать синдром высвобождения цитокинов на ранней стадии его развития и своевременно проводить терапию с целью подавления гиперактивации иммунной системы.

Спустя 6 месяцев после начала пандемии, были получены доказательства, демонстрирующие, что с данной целью возможно применение глюкокортикоидов. Было доказано, что применение глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 снижает показатель 28-дневной летальности. Однако работ, посвященных оценке эффективности глюкокортикоидов у пациентов вне критических состояний в

настоящее время мало, а их данные разнонаправленные. Несмотря на это, в Российской Федерации применение глюкокортикоидов при среднетяжелой форме COVID-19 допускается, хотя систематические исследования по оценке эффективности глюкокортикоидов не проводились.

Также важное значение имеет оптимизация оказания медицинской помощи именно у данной группы пациентов (со среднетяжелым течением COVID-19), которая может быть достигнута путем оценки эффективности планируемой терапии с помощью прогнозирования.

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации и направлена на решение задачи повышения эффективности применения патогенетической противовоспалительной терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационное исследование Ефремова Д.О. выполнено на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность результатов исследования основана на достаточном количестве пациентов, четко сформулированным критериям включения и не включения в исследование. В работе грамотно сформированы цель и задачи. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационном исследовании, аргументированы и достаточно полно обоснованы, соответствуют поставленным задачам. Степень их достоверности подтверждена использованием современной теоретической и методологической базы, сформированной в процессе изучения автором достаточного количества библиографического материала.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов диссертационного исследования и 4 научных труда в прочих изданиях, получен 1 патент на изобретение. Результаты диссертационной работы обсуждались на всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Научно-практическая значимость. Научно-практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что полученные результаты могут быть применены для оптимизации терапии пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, а также применяться для своевременного и оперативного принятия решений по тактике противовоспалительной терапии в практическом здравоохранении. Сформулированные практические рекомендации используются в лечебном процессе в филиале № 1 «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России и внедрены в педагогический процесс кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных научных результатов. В диссертационной работе Ефремова Д.О. были получены новые данные, которые позволили автору установить, что применение короткого курса глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах позволяет снизить выраженность признаков генерализованного воспаления. Автором впервые установлены факторы риска неэффективного применения глюкокортикоидов: сниженное количество лимфоцитов и тромбоцитов, наличие фебрильной лихорадки.

В работе доказано, что разработанная математическая модель, позволяющая оперативно получить прогноз эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19

обладает высокой точностью – 77,5%, высоким показателем чувствительности – 81,1% и специфичности – 72,2%.

Общая оценка диссертационной работы. Диссертация выполнена по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Диссертация выполнена в классическом стиле, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Работа изложена на 104 страницах компьютерного текста, содержит 17 таблиц и 15 рисунков.

Раздел «Введение» содержит обоснование актуальности проведенного исследования, степень разработанности, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно изложен опыт применения глюкокортикоидов у пациентов с инфекциями, схожими с COVID-19, а также современное представление о применении глюкокортикоидов при COVID-19. Представлен молекулярный механизм действия глюкокортикоидов и их геномные эффекты.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования. Представлен дизайн исследования, приведены критерии включения и не включения в исследование, отражены методы, применяемые при лечении и обследовании больных. Приведены методы статистической обработки данных, которые представляются современными, информативными и соответствуют задачам исследования.

Главы с описанием результатов собственных исследований занимают большую часть работы по объему, отвечает на поставленные цели и задачи.

В третьей главе представлены результаты анализа демографических данных, сопутствующей патологии, клинико-лабораторных показателей всех

пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, включенных в исследование. Результаты выявленных различий между группами пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 получавшими и не получавшими терапию глюкокортикоидами. Проведен анализ показателей групп до и после курса терапии глюкокортикоидами. Совокупный анализ данных выявил доказательства положительного эффекта после терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

В четвертой главе приведены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей изучаемых групп. Определены показатели, представляющие значимость для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами. Также определено наличие пороговых значений для установленных факторов риска.

В пятой главе представлена математическая модель для оценки эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Приведены клинические примеры, на которых показана возможность использования разработанного для ЭВМ приложения и прогностической номограммы.

Обсуждение посвящено сопоставлению полученных в ходе работы результатов с результатами аналогичных исследований в России и за рубежом.

В заключении подведены итоги проведенной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации, определены перспективы дальнейших исследований в данном направлении.

Оценка содержания диссертации и степень ее завершенности. Диссертация написана грамотным научным языком. Оформление работы соответствует нормативным и регламентирующим документам. Автореферат соответствует материалам диссертации и полностью отражает ее содержание, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и п.25 «Положения о присуждении ученых степеней». 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.

Принципиальных замечаний по представленным в диссертации данным нет. Общая оценка диссертационной работы Ефремова Дмитрия Олеговича – положительная. При ознакомлении с работой возник ряд вопросов, не влияющих на общую положительную оценку работы и имеющих, скорее, дискуссионный характер:

1) Влияло ли применение глюкокортикоидов на длительность клиренса РНК SARS-nCoV-2?

2) По какому принципу выбиралась конкретная молекула глюкокортикоидов, способ введения и доза?

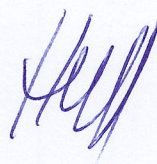
3) Какую терапию следует назначать пациентам, в случае, если эффективность прогнозируемой терапии глюкокортикоидами оценивается как низкая?

Заключение. Диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Ефремова Дмитрий Олеговича, на тему «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19» по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Белобородова Владимира Борисовича, является законченной научно-исследовательской работой, цель и задачи которой актуальны, методы исследования современны, выводы вытекают из полученных результатов, результаты имеют научную новизну и практическую значимость.

По актуальности, новизне, практической значимости, степени доказательности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа Ефремова Д.О. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,

в том числе п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

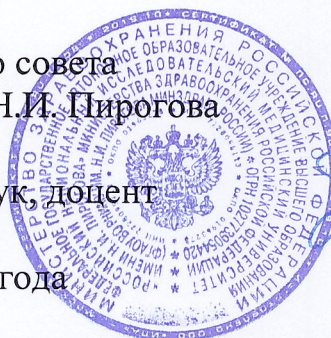
Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой
инфекционных болезней и эпидемиологии
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Никифоров В.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Никифорова В.В. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Демина О.М.

«15» ноября 2023 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.
Телефон: +7 (495)434-61-29
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Официальный сайт: <https://rsmu.ru/>