

ОТЗЫВ

официального оппонента – профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Нагибиной Маргариты Васильевны на диссертационную работу Галкиной Светланы Николаевны на тему: «Лечение глюкокортикоидами и тоцилизумабом пациентов с тяжелым 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 с тяжелым течением заболевания были и до настоящего времени остаются немногочисленными и противоречивыми.

Рассмотренные в диссертационном исследовании вопросы применения глюкокортикоидов и тоцилизумаба в комбинации с глюкокортикоидами у пациентов, госпитализированных с тяжелым течением COVID-19, вопросы о сроках назначения, формах и длительности применения представляются актуальными и значимыми для медицинской науки.

Диссертационное исследование Галкиной С.Н. выполнено на базе Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П. Демихова ДЗМ «Инфекционный центр» 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 и тоцилизумаб назначались госпитализированным пациентам с тяжелым течением COVID-19 с признаками цитокинового шторма и дыхательной недостаточностью. Оценка эффективности проводилась по клиническим и лабораторным показателям. В диссертационном исследовании доказано снижение выраженности генерализованного воспаления после применения метилпреднизолона или комбинации тоцилизумаба и дексаметазона в рекомендуемых дозах. Наиболее эффективный режим применения метилпреднизолона, согласно полученным данным, выглядел как «болюс с последующей продленной инфузией». Описанный режим применения метилпреднизолона снижал выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) в 75 раз более эффективно по сравнению с применением комбинации тоцилизумаба и дексаметазона

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, основана на достаточном количестве клинического материала – 89 пациентов, с четким соблюдением критериев включения и исключения из исследования.

Основные результаты диссертации опубликованы в 5 печатных работах в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертационного исследования, зарегистрирована 1 база данных. 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 инфекционных отделений Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П. Демикова ДЗМ «Инфекционный центр» в виде внутреннего протокола.

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 модель персонализированного подхода к пациенту с тяжелым течением COVID-19 для выбора наиболее эффективной схемы 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 142 источника, в том числе 30 работы российских и 112 – зарубежных авторов. Содержит 14 таблиц и 16 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 и тоцилизумаба 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, их геномных и внегеномных эффектах.

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 данные всех пациентов с тяжелым течением COVID-19, включенных в исследование. Проведено сравнение групп пациентов, получавших метилпреднизолон в режиме «пульс-терапии», в режиме продленной инфузии и комбинацию тоцилизумаба и дексаметазона. Доказано, что пациенты, получавшие продленную инфузию метилпреднизолона реже переводились в отделение реанимации и реже требовали эскалации респираторной поддержки.

В главе 4 проведено обсуждение полученных результатов, их сравнение 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 Галкиной С.Н. 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 и были ли они равнозначны (не все больные клинически: одышка менее 30, уровень сознания, АД, также отсутствуют и лабораторные показатели: СРБ, лейкоциты, тромбоциты, IL-6 соответствующие тяжелому течению болезни); (2) Какое значение имели для исследования данные КТ ОГК (по данным КТ легких от 50-75% КТ 1-2, что не соответствует тяжелому течению); (3) Какое значение имели другие виды терапии. (4) Практические рекомендации 1,2,3 – отражают один смысл. (5) Схема лечения ПЗ – не соответствует методическим рекомендациям по лечению – COVID-19. (6) 2 и 3 выводы отражают одну суть. (7) Как влияла схема лечения на течение Сахарного диабета?. (7) Показания для таргетной терапии IL-6 более 65, а в 3 группе – не было показаний.

Заключение

Диссертация на тему «Лечение глюкокортикоидами и тоцилизумабом пациентов с тяжелым течением COVID-19» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, посвященной повышению эффективности применения противовоспалительной терапии у госпитализированных пациентов с тяжелым 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, Галкина Светлана Николаевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры
инфекционных болезней и эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук

Нагибина М.В.

Подпись доктора медицинских наук Нагибиной М.В. заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.

« 19 » марта 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 (495)609-67-00

E-mail: info@rosunimed.ru

Официальный сайт: <https://rosunimed.ru/>

