

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор,
деп. корреспондент РАН
Свистунов А.А.

ведущей организации – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертационной работы Ефремова Дмитрия Олеговича «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни в диссертационном совете 21.3.054.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения международного значения, возникшая вследствие пандемического распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и сохранявшаяся на протяжении 39 месяцев, оказала огромное влияние на все сферы жизни. Несмотря на снятие ВОЗ чрезвычайной ситуации, заболевания и гибель людей продолжают, выявляются всё новые разнообразные последствия перенесенного заболевания, снижающие качество жизни населения.

Неожиданное распространение COVID-19 поставило перед здравоохранением многих стран задачи по срочной разработке эффективных мер лечения и профилактики заболевания. Обращает на себя внимание, что, ввиду отсутствия специфических этиотропных препаратов, применяли перепрофилированные препараты, созданные ранее для лечения других вирусных инфекций.

Недостаточная эффективность таких препаратов заключалась в том, что их применение не предотвращало утяжеление состояния, возникновение осложнений и неблагоприятный исход заболевания. Это обусловило необходимость проведения в том числе активной противовоспалительной терапии у госпитализированных больных. Многочисленные исследования свидетельствуют об успешном применении различных молекул глюкокортикоидов, в разных дозах и способах введения у больных в тяжелом и критическом состоянии.

Однако менее изучена и представляет наибольший интерес возможность применения глюкокортикоидов у значительного числа больных COVID-19 среднетяжелого течения в качестве патогенетической противовоспалительной терапии, особенно на ранних стадиях заболевания. Поэтому важным представляется получение доказательств положительного применения глюкокортикоидов именно у этой (наиболее многочисленной) группы пациентов, а разработка методов прогнозирования ответа на

терапию глюкокортикоидами могла бы способствовать предотвращению перехода заболевания в тяжелое и крайне-тяжелое течение, исключить развитие нежелательных исходов и снизить показатель летальности.

Все вышеизложенное определяет актуальность и своевременность диссертационной работы, направленной на прогнозирование эффективности и оптимизацию применения глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID, что имеет большое значение для сохранения трудоспособности и качества жизни пациентов, перенесших COVID-19.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования и полученных результатов, сформулированных в диссертации выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Автором на основании полученных результатов проведенного исследования с помощью корректных методов статистического анализа показана связь между применением глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 и динамикой лабораторных показателей генерализованного воспаления – доказано уменьшение генерализованного воспаления в результате применения глюкокортикоидов коротким курсом в рекомендуемых дозах.

Впервые количество лимфоцитов менее $1,3 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов менее 150×10^{12} /л, температура тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$ выявлены в качестве параметров риска низкой эффективности глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Определена необходимость и важность оценки данных параметров перед началом терапии в целом для прогноза эффективности лечения.

Построена новая прогностическая модель оценки эффективности применения глюкокортикоидов у больных COVID-19 среднетяжелого течения, на основании которой разработано приложение для ЭВМ и прогностическая номограмма, с высокими показателями точности, чувствительности и специфичности.

Значимость полученных результатов для развития науки и клинической практики

Результаты исследований Ефремова Д.О. имеют большое научное и практическое значение, так как определяют оптимизацию противовоспалительной терапии больных COVID-19 среднетяжелого течения в ранние сроки заболевания с возможностью прогноза эффективности назначаемой терапии глюкокортикоидами.

В диссертации получены новые данные о снижении активности генерализованного воспаления после применения короткого курса глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах у больных со среднетяжелым течением заболевания, что расширяет наши представления об эффективности применения глюкокортикоидов у больных COVID-19.

На основании выявленных факторов риска показана возможность практического и теоретического использования регрессионного анализа для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами у больных со среднетяжелым течением COVID-19.

Представленная математическая модель прогноза эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 позволяет персонализировать противовоспалительную терапию на раннем этапе лечения и представляется важным шагом в развитии науки и клинической практики, так как может использоваться непосредственно перед назначением глюкокортикоидов.

Оценка содержания работы и ее завершенности

Диссертационная работа оформлена традиционно, в соответствии с требованиями ВАК, на 104 страницах и состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных

результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы.

Во введении дан обзор тематики диссертации, отражена ее актуальность и степень разработанности, приведены цели и задачи исследования, описана научная новизна, степень достоверности и апробация полученных результатов, методология и методы, использованные в работе, сформулированы положения, выносимые на защиту, показана теоретическая и практическая значимость развития указанной области исследований.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором подробно представлены данные о применении глюкокортикоидов у больных другими коронавирусными инфекциями, у пациентов COVID-19 различной тяжести течения, а также молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов.

Вторая глава – материалы и методы диссертационного исследования: дизайн, включающий систематизацию и создание базы данных, положенной в основу формирования выборок. Подробно описаны и обоснованы примененные методы математико-статистического анализа.

В третьей главе представлена общая характеристика всех наблюдавшихся больных (n=121) со среднетяжелым течением COVID-19 (демографические, клинико-лабораторные показатели, сопутствующая патология), сравнительная характеристика, клинико-лабораторные и инструментальные показатели выделенных групп пациентов, получавших и не получавших терапию глюкокортикоидами. Приводятся доказательства положительного эффекта от терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19,

В четвертой главе представлено сравнение групп пациентов, получавших только глюкокортикоиды и пациентов, которым проводилась эскалация противовоспалительной терапии с использованием ингибиторов интерлейкина, что позволило установить факторы риска низкой эффективности терапии глюкокортикоидами и наиболее значимые показатели для прогностической оценки эффективности терапии глюкокортикоидами, использованные в математической модели прогноза.

Пятая глава посвящена построению и описанию прогностической модели эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, с учетом выявленных факторов риска на основе логистического регрессионного анализа. Демонстрируется практическое применение модели, реализованное в виде приложения и прогностической номограммы.

В обсуждении проводится сравнение полученных результатов с имеющимися опубликованными научными данными. В заключении сформулированы основные научные и практические результаты диссертационного исследования.

Выводы диссертации сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам работы. Практические рекомендации по применению результатов в клинической практике обоснованы и позволяют повысить эффективность терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

В целом диссертация является завершенной научной работой, написана хорошим литературным языком с использованием современных научных терминов и формулировок, грамотно оформлена, достаточно иллюстрирована и производит благоприятное впечатление. Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, основаны на результатах применения современных высокотехнологичных методов, достоверны и убедительны, все научные положения хорошо аргументированы, имеют большое научное и практическое значение для медицины. Стил ь изложения материалов диссертационного исследования последователен, работе присуще логическое единство.

Существенных замечаний по диссертационной работе и недостатков нет.

Полнота опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертационного исследования, получен 1 патент.

Оценка достоверности результатов и степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций определена достаточным объемом при сплошном характером выборки (121 пациент), соблюдением критериев включения и не включения в исследование, воспроизводимыми методами и шкалами. Изложенные в работе положения, выводы и практические рекомендации основаны на методах статистического анализа и обработки данных, соответствующих поставленной задаче. Исследование на тему: «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19» одобрено решением комитета по этике ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» Минобороны России, а проведение диссертационного исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России. Результаты работы доложены на научных конференциях различного уровня. Личный вклад заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования и оформлении диссертации.

Материалы диссертации, положения диссертационной работы, выносимые на защиту, и выводы основаны на тщательном анализе результатов собственных исследований с использованием адекватных современных статистических методов. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, основаны на результатах применения современных высокотехнологичных методов, достоверны и убедительны, все научные положения хорошо аргументированы, имеют большое научное и практическое значение для медицины.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Практические рекомендации и выводы рецензируемой диссертационной работы могут быть использованы в клинической практике врачами-терапевтами, врачами-инфекционистами при лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Предложенная математическая модель прогноза эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 позволяет персонализировать противовоспалительную терапию на раннем этапе лечения и может использоваться непосредственно перед назначением глюкокортикоидов.

Результаты диссертационной работы целесообразно использовать в учебном процессе по профильным направлениям.

Новую прогностическую модель для оценки эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 целесообразно использовать при создании систем поддержки принятия врачебных решений по актуальным инфекционным нозологиям.

Заключение

Диссертационная работа Ефремова Дмитрия Олеговича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19» по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная и значимая научная задача прогнозирования эффективности и оптимизации применения глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Отзыв составлен профессором кафедры инфекционных болезней, доктором медицинских наук, профессором Белой Ольгой Федоровной, обсужден и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Протокол № 4-а от 20 ноября 2023 г.).

Белая О.Ф.

Белая О.Ф.

Ученый секретарь ученого совета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская О.Н.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич. (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2; +7(495)609-14-00, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru).