

ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, (3.1.22 Инфекционные болезни, медицинские науки) профессора Никифорова Владимира Владимировича 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 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, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с тоцилизумабом. Было доказано, что применение глюкокортикоидов и тоцилизумаба 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, находящимся в инфекционном отделении, в настоящее время мало, а их данные разнонаправленные. Несмотря на это, в Российской Федерации применение глюкокортикоидов и тоцилизумаба при тяжелой форме COVID-19 допускается, хотя систематические исследования по оценке эффективности глюкокортикоидов не проводились.

Диссертационное исследование выполнено на базе Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П. Демикова ДЗМ «Инфекционный центр» и направлено на решение задачи повышения эффективности применения патогенетической противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование Галкиной С.Н. 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 5 научных работ, опубликованных в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов диссертационного исследования, зарегистрирована 1 база данных. 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 с тяжелым 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 инфекционных отделений Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П. Демикова ДЗМ «Инфекционный центр».

Новизна исследования и полученных научных результатов.

В диссертационной работе Галкиной С.Н. были получены новые данные, которые позволили автору установить, что применение продленной 24-часовой инфузии метилпреднизолона у больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью позволяет снизить выраженность признаков генерализованного воспаления. Автором впервые доказаны преимущества применения метилпреднизолона в режиме продленной инфузии в сравнении с «пульс-терапией» или комбинацией тоцилизумаба и дексаметазона.

В работе доказано, что применение метилпреднизолона в режиме «болюс с последующей продленной инфузией» оказывает выраженное положительное влияние на течение воспалительного ответа, снижает количество переводов пациентов на неинвазивную вентиляцию легких по сравнению с пульс-терапией у больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

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 14 таблиц и 16 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 и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19. Представлен молекулярный механизм действия глюкокортикоидов, их геномные и внегеномные 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 с тяжелым течением COVID-19, включенных в исследование. Результаты выявленных различий между группами пациентов с тяжелым течением COVID-19 получавшими метилпреднизолон в двух режимах или комбинацию тоцилизумаба и дексаметазона. Проведен анализ показателей групп до и после курса противовоспалительной терапии. Совокупный анализ данных выявил доказательства положительного эффекта применения продленной инфузии метилпреднизолона у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

В четвертой главе приведены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей изучаемых групп. Определены показатели, представляющие значимость для прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии.

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 Галкиной Светланы Николаевны – 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 и тоцилизумаба на длительность клиренса РНК SARS-nCoV-2?
- 2) По какому принципу выбирался конкретный вид глюкокортикоидов, способ введения и доза?
- 3) Какую терапию следует назначать пациентам в случаи низкой эффективности проводимой противовоспалительной терапии?

Заключение.

Диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Галкиной Светланы Николаевны, на тему «Лечение глюкокортикоидами и тоцилизумабом пациентов с тяжелым 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 Галкиной С.Н. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,

Официальный сайт: <https://rsmu.ru/>