

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева Владислава Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, Бабанова Сергея Анатольевича на диссертационную работу Бровко Михаила Юрьевича на тему: «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

### *Актуальность проблемы*

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью, что подчеркивает необходимость изучения факторов риска, определяющих тяжесть заболевания, а также поиска эффективной терапии заболевания. Основной вклад в летальность пациентов с COVID-19 вносит развитие двусторонней пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и, как следствие, дыхательной недостаточности.

В качестве главного патогенетического механизма развития острого респираторного дистресс-синдрома рассматривают чрезмерное воспаление, характеризующееся секрецией различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины: ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18 и ИФН- $\gamma$ .

В клинической практике широко применяются системные глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты, в частности, ингибиторы ИЛ-6. Однако в значительной части работ эффективность данной группы препаратов исследовалась в группах пациентов с легким течением коронавирусной инфекции, чем была

обусловлена необходимостью изучения эффективности антицитокиновых препаратов в отношении профилактики перевода на ИВЛ, смерти и оценки безопасности терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Одним из важнейших методов профилактики тяжелого течения COVID-19 является вакцинация. Однако среди некоторых групп пациентов, например, с иммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), вследствие недостаточной информированности их лечащих врачей о побочных эффектах вакцины и рисках обострения основного заболевания доля вакцинированных зачастую невелика.

Таким образом, необходимы дополнительные исследования эффективности и безопасности вакцинации у данных групп пациентов. что является актуальной задачей в современной клинической медицине и клинике внутренних болезней.

#### ***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Достоверность и научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании М.Ю.Бровко не вызывает сомнения. Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается целым рядом обстоятельств: 1) включением в исследование большого количества репрезентативного клинического материала и его подробной характеристикой; 2) применением современных диагностических лабораторно-инструментальных методик и клинических шкал; 3) глубоко продуманным дизайном исследования, четко сформулированными целью и задачами; 4) использованием корректно выбранных актуальных статистических моделей с хорошим порогом уровня значимости.

В своем исследовании на достаточно большой выборке автор проанализировал течение коронавирусной инфекции и подчеркнул целесообразность применения более активного назначения иммуносупрессивной терапии для предупреждения развития ОРДС у

пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Автор доказал необходимость госпитализации в стационар всех пациентов старше 61 года, а также пациентов с сопутствующей патологией, в особенности с СД 2 типа, злокачественными гематологическими заболеваниями и с сочетанием у пациента 3 и более сопутствующих заболеваний. Кроме того, автором была предложена прогностическая модель для выделения группы пациентов, требующей более активной тактики лечения.

Автором была доказана неэффективность рутинного назначения ингибиторов янус-киназ пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Одним из первых автор показал эффективность и безопасность применения вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) для профилактики коронавирусной инфекции группам пациентов с ИВРЗ.

Практические рекомендации исчерпывающе соответствуют заявленной теме исследования, поставленной цели и соответствующим ей конкретным задачам. Общая высокая оценка каждого сделанного вывода и рекомендаций автора исследования подтверждает их ценность и необходимость в клинике внутренних болезней.

Представленные в диссертационной работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются обоснованными и непосредственно вытекают из фактически полученного материала, отражая логику достижения основной цели исследования, основаны на большой клинической выборке (1898 проспективно отслеженных пациентов, а также 2240 пациентов в ретроспективной части), проанализированной с использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США), а также на языке Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook.

#### *Оценка достоверности и новизны результатов исследования*

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, обработанного с помощью

современного программного обеспечения и адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Материалы работы доложены на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2022 г).

Автором был проанализирован и всесторонне охарактеризован значительный клинический материал, накопленный за время первой и второй волны пандемии. Автор показал прямую зависимость между количеством коморбидных заболеваний и возрастом пациентов и потребностью в госпитализации в стационар и летальностью.

Так, по результатам исследования было показано, что среди госпитализированных пациентов с COVID-19 преобладают полиморбидные пациенты пожилого и старческого возраста, летальность у которых составляла 9,3% и увеличивалась с возрастом: в возрасте старше 60 лет в 2,1 раза выше, чем в более молодом возрасте.

Кроме того, у данной группы пациентов были выявлены достоверно более высокие лабораторные маркеры инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления. На основании данной выборки пациентов, автор выявил предикторы летального исхода, к которым относится возраст пациентов, площадь поражения легких, уровни острофазовых маркеров, коагулогические показатели, маркеры органного повреждения и сопутствующие заболевания, такие как фибрилляция предсердий, сахарный диабет и злокачественные заболевания крови.

Автором также была проанализирована группа пациентов с COVID-19, нуждавшихся в лечении в условиях ОРИТ. По данным исследования, летальность в этой группе больных достигала 86,2%. Факторами риска летального исхода являлись мужской пол, возраст старше 50 лет, и наличие в анамнезе таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сахарный

диабет 2 типа и ожирение.

Впервые в российской литературе был охарактеризован опыт применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. По данным автора, частота нежелательных явлений составила 26%. Однако применение тофацитиниба дополнительно к стандартному протоколу лечения не сопровождалось снижением риска неблагоприятных исходов. Автором был сделан обоснованный вывод о том, что применение тофацитиниба у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести как у пациентов с исходно сниженной сатурацией, так и у пациентов с нормальной сатурацией при поступлении не профилактирует перевод на ИВЛ.

При активном участии автора на базе Сеченовского университета был создан Федеральный дистанционный консультативный центр, куда круглосуточно направлялись заявки от врачей-реаниматологов, лечащих пациентов с тяжелым течением COVID-19, со всех регионов Российской Федерации.

На основании полученных центром данных автором были проанализированы демографические данные, клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции, методы респираторной поддержки, сопутствующие заболевания и лабораторные показатели на крупной выборке пациентов (1561 пациент) с коронавирусной инфекцией, получающих лечение в условиях ОРИТ.

Факторами риска летального исхода в данной когорте пациентов, по данным автора, в дополнение к старшему возрасту и наличию сахарного диабета 2 типа стали мужской пол, ИБС и ожирение. Кроме того, летальность зависела от уровня респираторной поддержки и достигала особенно высоких значений (86,2%) у пациентов с полиорганной недостаточностью и потребностью в вазопрессорной поддержке, что расценивалось как проявления септического шока.

В исследовании выявлены возрастные различия в частоте применения

различных методов респираторной поддержки. Так, у более молодых пациентов явления дыхательной недостаточности удавалось нивелировать с помощью неинвазивных методов, а у пациентов старшего возраста чаще инициировали ИВЛ.

Автором впервые был изучен профиль безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у 325 пациентов, в том числе у 157 пациентов с ревматологическими заболеваниями. Было установлено, что частота нежелательных явлений у пациентов с ревматологическими заболеваниями составила 78,3%.

Ухудшение симптомов основного заболевания после введения вакцины встречалось у 16,5% пациентов и, вероятно, не было связано с истинным обострением, поскольку у трети пациентов неспецифические симптомы купировались после короткого курса НПВС. Автором также была оценена эффективность вакцинации.

По данным исследования, 12 пациентов сообщили о развитии COVID-19 после вакцинации, в том числе 2 пациента с ревматологическими заболеваниями – в течение 3 недель после первого компонента.

Большинство пациентов отмечали легкое течение SARS-Cov-2 инфекции без развития пневмонии либо с вовлечением менее 25% паренхимы легких. Тяжелое течение COVID-19 с распространенным вовлечением легких (КТ-3) и развитием ОРДС было зарегистрировано только у 1 пациента с ревматоидным артритом.

#### ***Значимость для науки и практики полученных автором результатов***

Результаты исследования позволяют расширить современные представления о патогенезе и факторах риска неблагоприятного течения COVID-19, лечебно-профилактической тактике, необходимой на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной пневмонией.

Разработанная математическая модель для оценки риска летального исхода на момент госпитализации у пациентов с коронавирусной

пневмонией успешно применялась во время пандемии в УКБ №3 Сеченовского Университета. Данная предиктивная модель с высокой точностью позволит стратифицировать пациентов с коронавирусной пневмонией при поступлении в стационар для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Кроме того, междисциплинарный характер проблемы позволяет использовать полученные результаты для определения лечебно-профилактической тактики при различных интерстициальных заболеваниях легких.

Автором были проанализированы результаты работы Федерального дистанционного консультативного центра на базе Сеченовского Университета, благодаря созданию которого был обеспечен своевременный дистанционный доступ пациентов с COVID-19 со всех регионов России к услугам квалифицированных врачей различных специальностей.

Полученный автором научно-практический опыт может быть использован в дальнейшем при организации экспертных телемедицинских консультаций для отдаленных регионов России.

Получен один из первых в России опытов применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19. Был сделан вывод о том, что у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения применение тофацитиниба дополнительно к стандартному протоколу лечения не сопровождалось снижением риска неблагоприятных исходов независимо от наличия дыхательной недостаточности. Однако сам препарат характеризовался благоприятным профилем безопасности.

Автором впервые в клинической практике научно обосновано применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ревматологическими заболеваниями, продемонстрирована удовлетворительная переносимость данной вакцины и низкая частота рецидивов ревматологического заболевания. Эти результаты, несомненно, представляют научно-практическую значимость для практикующих врачей и

организаторов здравоохранения и могут способствовать в будущем более контролируемому распространению инфекционных заболеваний.

Результаты диссертационного исследования, кроме того, могут быть включены в программу обучения студентов обучающихся по специальности «Лечебное дело» по дисциплинам «Факультетская терапия», «Госпитальная терапия», по специальности «Педиатрия» по дисциплинам «Факультетская терапия, профессиональные болезни», «Госпитальная терапия», ординаторов обучающихся по специальности специальности «Внутренние болезни», аспирантов обучающихся по специальности «Внутренние болезни», а также последипломного обучения врачей-терапевтов и врачей других специальностей, участвующих в оказании медицинской помощи при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вспышках иных респираторных инфекций.

Результаты исследования М.Ю.Бровко могут быть также использованы в работе профильных научно-исследовательских институтов и центров высоких технологий терапевтического профиля, могут быть включены в федеральные клинические рекомендации по новой коронавирусной инфекции COVID-19.

#### ***Соответствие диссертации паспорту научной специальности***

Основные научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, включающего области исследований:

1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний;

2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований;



3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов;

4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия;

5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

### *Публикации*

По результатам исследования автором опубликовано 30 печатных работ, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 – иная публикация по теме диссертационного исследования, 5 публикаций в сборниках материалов зарубежных международных научных конференций.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Научном конгрессе Европейского респираторного общества ERS в г. Барселона (European Respiratory Society ERS International Congress 2021, virtual). Апробация работы состоялась 14 февраля 2023 года на заседании научно-практической конференции кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Сеченовского Университета.

### *Оценка структуры и содержания диссертации*

Диссертационное исследование М.Ю. Бровка построено по классическому типу, написано хорошим русским литературным языком, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственного исследования, обсуждения полученных

результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка библиографических источников, включающего 250 источников, в том числе 37 отечественных и 213 зарубежных. Диссертация изложена на 221 странице текста компьютерного набора, иллюстрирована 31 рисунком, 52 таблицами.

**В первой главе** проведен анализ современной литературы по теме исследования, включая распространенность, патогенез, клинические проявления коронавирусной инфекции, проанализированы межстрановые различия факторов, определяющих прогноз заболевания и актуальные методы лечения и профилактики коронавирусной инфекции. В аналитическом обзоре автор расставляет акценты на существующие противоречия и нерешенные проблемы, подчеркивая актуальность своей диссертационной работы.

**Во второй главе** автором представлен план исследования, приведены критерии включения в исследование и описаны используемые методики. Автор приводит схемы дизайна исследования, из которых очевидно, что основная часть работы представлена тремя взаимосвязанными этапами. От всеобъемлющей характеристики крупной выборки пациентов с коронавирусной пневмонией автор углубляется в изучение подвыборки реанимационных пациентов с острым респираторным-дистресс синдромом. И, наконец, демонстрируя недостаточную эффективность инициации лечения при средне-тяжелом и тяжелом течении COVID-19, автор завершает оригинальное исследование акцентом на необходимости и безопасности профилактических мероприятий.

**Третью главу** диссертации составляют результаты собственного исследования. Автором представлено подробное описание исследуемой выборки. Выявлены важнейшие предикторы летального исхода у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией, к которым относится более старший возраст, повышение С-реактивного белка и креатинина на момент госпитализации, а также максимальный уровень ферритина, ЛДГ, ИЛ-6 и

глюкозы, а также наличие коморбидных заболеваний: фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа и гемобластозов.

При этом наличие у пациента комбинации трех и более любых сопутствующих заболеваний сопровождается увеличением риска летального исхода в 4,2 раза. Подтверждена важная роль мониторинга во время госпитализации уровня лактатдегидрогеназы, ферритина и ИЛ-6, поскольку нарастание этих показателей ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Установлено, что структура факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов реанимационных отделений России, в большей мере сходна с таковой у пациентов отделений общего профиля инфекционного Госпиталя Сеченовского Университета, что свидетельствует о единых механизмах прогрессирования заболевания.

В то же время летальность в отделениях реанимации многократно превышала этот показатель в общепрофильных отделениях. Дополнительными значимыми факторами риска летального исхода в реанимационной когорте пациентов были мужской пол, ИБС, ожирение и уровень респираторной поддержки.

Диссертантом установлено, что среди пациентов с исходно сниженной сатурацией крови кислородом и получавших тофацитиниф летальность или перевод на ИВЛ достоверно не отличались от группы пациентов, получающих стандартную терапию. ИВЛ инициирована у 7% пациентов в группе тофацитиниба и у 13,0% пациентов в группе контроля ( $p=0,17$ ). Среди пациентов с исходно нормальной сатурацией достоверных различий по частоте летального исхода и перевода на ИВЛ между группой пациентов, получающих тофацитиниб, и группой пациентов, получающих стандартную терапию, так же выявлено не было.

Так, первичная комбинированная конечная точка (летальный исход или перевод на ИВЛ) зарегистрирована у 1,7% пациентов группы тофацитиниба и у 4,4% пациентов контрольной группы. ИВЛ не потребовалась ни одному

пациенту группы тофацитиниба, а в группе контроля ИВЛ инициирована у 4,4% пациентов.

Летальный исход во время госпитализации зафиксирован у 1,7% пациентов группы тофацитиниба и у 4,4% пациентов группы контроля. В заключении основной части диссертации автор изучает безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ревматическими заболеваниями и приходит к заключению о хорошей переносимости данной вакцины пациентами с ревматологическими заболеваниями и необоснованности отказа от вакцинации этой группы больных.

В четвертой главе Михаил Юрьевич Бровко обобщает и систематизирует полученные результаты в сравнительном аспекте с привлечением литературного материала.

В заключении автор резюмирует проведенное исследование. Сформулированные автором выводы логично вытекают из полученных данных, изложены убедительно и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации написаны отчетливо и понятно, могут быть использованы в практике врача терапевта при оказании медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и вспышках других респираторных инфекций.

#### ***Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

#### ***Замечания к диссертационной работе***

Принципиальных замечаний по диссертационной работе М.Ю.Бровко нет. Наличие единичных технических недочетов не снижает общего положительного впечатления о диссертационной работе. При этом, несмотря на общую положительную оценку работы, при ее рецензировании возникли следующие вопросы:

1. По Вашим данным частота выявления бронхиальной астмы среди реанимационных пациентов составляет 2%, что ниже, чем в целом по популяции. Существуют ли на Ваш взгляд научные объяснения этому факту?

2. При проведении Вашего исследования встречались ли Вам пациенты, имеющие профессиональный характер заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19? Имелись ли по Вашим данным особенности течения и исходов COVID-19, ассоциированной вирусной пневмонии у данной категории пациентов?

Наличие вопросов и замечаний носит дискуссионный характер и ни в коей мере не снижает научную и практическую значимость диссертационной работы М.Ю. Бровко.

### *Заключение*

Таким образом, диссертационная работа Бровко Михаила Юрьевича «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение глобальной научной проблемы, включающей создание критериев отбора пациентов, для которых важна ранняя госпитализация в стационар и активная лечебная тактика, а также научное обоснование эффективности и безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) в группах пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

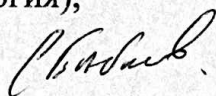
медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева Владислава Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

443099, Российская Федерация,  
г. Самара, ул. Чапаевская, 89,  
тел./факс (846) 333 2976;  
e-mail: s.a.babanov@samsmu.ru,  
сайт: <http://www.samsmu.ru>

доктор медицинских наук (3.1.29 - Пульмонология,  
3.2.7 -Аллергология и иммунология),  
профессор



Бабанов Сергей Анатольевич  
05.10.2023г.

Верно: Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Доктор  
медицинских  
наук  
профессор \_\_\_\_\_

