

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ  
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)  
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3  
тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

09 ОКТ 2023

№ 01/01-765

на № 138/74.01-08

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
терапии и профилактической медицины»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
академик РАН, д.м.н., профессор  
Драпкина Оксана Михайловна



«05»

2023 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 темы диссертации**

В декабре 2019 года в китайской провинции Хубэй началась эпидемия COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), вызванная новым бета-коронавирусом, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2). Клинические проявления коронавирусной инфекции варьируют от бессимптомного течения (до 45% зараженных) до тяжелой пневмонии (около 20% госпитализированных), требующей вентиляции легких и ассоциированной с высокой смертностью. Главными факторами риска неблагоприятного

течения при коронавирусной инфекции являются пожилой возраст, мужской пол, а также сопутствующие патологии – сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и другие. Показатели летальности и факторы риска неблагоприятного течения заболевания варьировались не только в разных странах, но и среди различных медицинских организаций внутри одной страны. Всесторонний анализ российской популяции пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеет важное значение, поскольку может помочь в выработке более эффективной тактики ведения пациентов.

В основе патогенеза острого респираторного дистресс синдрома при COVID-19, по данным мировых исследований, лежит чрезмерное воспаление, характеризующийся повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В связи с этим ведущую роль в клинической практике на сегодняшний день играют антицитокиновые препараты, в основном направленные на интерлейкин (ИЛ)-6. Однако данные об их эффективности и безопасности у разных групп пациентов различаются. Таким образом, необходимы дополнительные исследования, посвященные изучению эффективности антицитокиновых препаратов в отношении профилактики неблагоприятных исходов и оценки безопасности терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

На показатели летальности также оказывает влияние уровень охвата населения вакцинацией, в том числе больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), имеющих высокую степень риска тяжелого течения при заражении инфекцией SARS-CoV-2, что обуславливало необходимость изучения эффективности и безопасности вакцинации у пациентов этой группы.

## Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Автором были выявлены факторы риска летального исхода у больных с COVID-19, которыми стали возраст, площадь поражения легких по данным компьютерной томографии, повышение воспалительных маркеров в крови, маркеров тромбоза, нарушение функции почек и более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления, а также наличие у пациента таких сопутствующих заболеваний, как фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД) 2 типа и гемобластозы. Выявление предикторов смертности позволили уже при поступлении в стационар выделить наиболее уязвимую группу пациентов для применения активной лечебной тактики. Факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом, по данным автора, было нарастание уровня лактатдегидрогеназы, ферритина и ИЛ-6, что обосновывает их рутинное мониторирование во время госпитализации.

Подробный анализ работы Федерального дистанционного консультативного центра, созданного при участии автора на базе Сеченовского Университета для обеспечения доступа пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения из разных регионов России к высококвалифицированным специалистам в области, прежде всего, реаниматологии и пульмонологии, позволили на большой выборке пациентов выявить особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов, получающих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Кроме того, полученные практические наработки в области организации работы центра могут быть использованы для развития направления телемедицинской помощи в Российской Федерации.

Автором было показано, что, несмотря на хорошую переносимость и патогенетическую обоснованность применения тофацитиниба при коронавирусной инфекции, его применение у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения нецелесообразно.

Автором было исследовано применение вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V) в клинической практике у пациентов с ИВРЗ. Была доказана удовлетворительная переносимость вакцины и низкая частота рецидивов основного заболевания, что подтверждает необходимость и возможность вакцинации во всех группах пациентов, включая и пациентов с ИВРЗ.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Бровко М.Ю. был проанализирован и всесторонне охарактеризован значительный клинический материал, накопленный за время первой и второй волны пандемии, вызванной вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Автором были проанализированы истории болезни пациентов с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в стационар, в том числе, нуждавшихся в неинвазивной и инвазивной респираторной поддержке. Автором было показано, что среди пациентов, нуждавшихся в госпитализации, преобладали лица старше 71 года с более тяжелым поражением легких и дыхательной недостаточностью, обуславливавшей необходимость в респираторной поддержке. Кроме того, данная группа пациентов характеризовалась более высоким уровнем лабораторных маркеров воспаления в крови на момент поступления, а также высокой частотой сопутствующих заболеваний.

На выборке пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, находящихся в условиях ОРИТ, были изучены предикторы летальности у данной группы пациентов. Было установлено, что частота летальных исходов реанимационных пациентов (общая летальность составила 65,4%) значительно увеличивалась при необходимости перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких (76,5%) и достигала максимума у пациентов с признаками септического шока (86,2%). Риск смерти реанимационных больных с COVID-19 увеличивается с возрастом - у мужчин старше 50 лет он был достоверно выше, чем у женщин; по данным многофакторной регрессионной модели Кокса с поправкой на пол и возраст,

к факторами риска смерти относятся также инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе, СД 2 типа и ожирение.

Впервые в России было проанализировано применение тофацитиниба в клинической практике у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения. Согласно полученным данным, препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности, однако статистически значимого влияния на риск летального исхода или необходимости эскалации респираторной поддержки, в т.ч. инвазивной вентиляции легких, у госпитализированных пациентов с COVID-19 независимо от наличия или отсутствия гипоксии выявлено не было.

Впервые в клинической практике автором были изучены поствакцинальные нежелательные явления у пациентов с ИВРЗ в сравнении с контрольной группой лиц без этих патологий. Частота как местных, так и общих нежелательных явлений при применении вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V) у пациентов с ИВРЗ не превышает таковую у лиц без ревматических заболеваний, при этом у большинства пациентов нежелательные явления сохраняются не более 3 дней, а аллергические реакции регистрируются только у 3% пациентов. Кроме того, автором была оценена частота обострений ревматологических заболеваний после применения вышеуказанной вакцины. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V) у пациентов из группы риска, в частности с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, сопоставимо по безопасности с применением данной вакцины у лиц без ревматических заболеваний.

### **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.

#### **Личный вклад автора**

Вклад автора диссертации заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: выборе направления научной деятельности, разработке дизайна исследования, сборе материала, его статистической обработке и анализе. Кроме того, являясь врачом Госпиталя для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, автор непосредственно принимал участие в практической реализации поставленных задач. При непосредственном участии автора на базе Сеченовского университета был организован Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реанимации.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации нашли применение в лечебной работе всех отделений Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии-реаниматологии для взрослых по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний на базе Сеченовского Университета во время пандемии, а также используются в настоящее время по мере необходимости в работе университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета.

## **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.

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 221 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и списка литературы. Список литературы содержит 250 источников, из которых 37 отечественных и 213 зарубежных.

Диссертация иллюстрирована 31 рисунками, 52 таблицами, содержит 5 клинических наблюдений. Диссертация написана в классическом стиле.

В главе 1 подробно охвачены патогенез, факторы, определяющие тяжесть заболевания, и актуальные методы лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции. Данная глава содержит 9 подразделов и изложена на 36 страницах.

В главе 2 автором наглядно представлен дизайн исследования, приведены четкие критерии включения в исследование и описание используемых методик. Отдельное внимание уделяется подробному описанию примененных методов статистической обработки результатов исследования.

В главе 3 представлены результаты исследования. Дана подробная клинико-демографическая характеристика выборки, приведены результаты лабораторных и инструментальных исследований. Проведенный глубокий анализ клинического материала представляет большой научный и практический интерес для разработки эффективного алгоритма ведения пациентов с коронавирусной инфекцией.

Глава 4 содержит развернутое обсуждение полученных результатов. Автором приводится всестороннее обсуждение и сравнительный анализ полученных результатов с данными мировой литературы.

В заключении обобщены полученные результаты исследования. Выводы сформулированы грамотно и соответствуют поставленным задачам.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации в учебных целях**

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс и включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры внутренних, профессиональных болезней



и ревматологии института клинической медицины Сеченовского Университета.

### **Замечания к диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по работе нет. Наличие единичных неточностей в изложении не влияет на безусловную ценность проведенного научного исследования.

### **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 и содержит решение актуальной научно-практической проблемы по улучшению качества медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией в условиях пандемии. По актуальности темы, методическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа 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)», утвержденная приказом ректора от 06.06.2022 № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Бровко Михаил Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 2 от 18 сентября 2023 года.

Заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Бернс Светлана Александровна  
(шифр специальности 3.1.18.)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бернс С.А. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»  
Минздрава России,  
к.м.н.



Поддубская Елена Александровна

«05» октября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

Тел: 8 (495) 623-86-36;

E-mail: [gnicpm@gnicpm.ru](mailto:gnicpm@gnicpm.ru);

Сайт: <https://www.gnicpm.ru>