

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Карнаушкиной Марии Александровны на диссертацию Бровко Михаила Юрьевича «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

**Актуальность темы исследования.** Высокая распространенность коронавирусной пневмонии и ее тяжелые отдаленные последствия представляют актуальную проблему для пульмонологов. У значительной части пациентов коронавирусная пневмония осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома, что негативно влияет на раннюю выживаемость больных. В публикациях активно изучаются различные ассоциации клинических и лабораторных биомаркеров. Однако точность этих показателей и их прогностическая значимость не всегда оказывается высокой и варьируется в различных исследованиях. Поэтому выявление достоверных факторов риска неблагоприятного прогноза необходимо для обоснованного патогенетического лечения пациентов и профилактики ранних и поздних осложнений коронавирусной инфекции. Более того, взаимосвязь клинико-лабораторных биомаркеров и рентгенологических симптомов изучалась в ограниченном количестве работ.

Основным подходом к лечению коронавирусной инфекции является упреждающая терапия, назначаемая в ранние сроки до развития жизнеугрожающих осложнений. Наиболее благоприятное влияние на течение коронавирусной инфекции продемонстрировано в отношении ингибиторов интерлейкина 6.

Поскольку ингибиторы янус-киназ влияют на ослабление провоспалительного каскада реакций, активируемых интерлейкином 6, широко обсуждалась эффективность их применения на амбулаторном этапе с учетом доступности пероральных лекарственных форм. К моменту подготовки авторского исследования опубликованы результаты лишь отдельных контролируемых рандомизированных исследований ингибиторов янус-киназ у пациентов с COVID-19. Кроме того, уточнение показаний для антицитокиновой терапии раскрывает некоторые аспекты патогенеза коронавирусной инфекции и создает предпосылки к дальнейшей разработке данного направления.

Не менее важным аспектом представляется рациональное использование имеющихся ресурсов, особенно ограниченных во время пандемии, что требует корректной маршрутизации пациентов. Методологические основы алгоритма обследования и лечения пациентов с коронавирсной инфекцией, научно обоснованные в диссертационном исследовании, несомненно, определяют актуальность данной работы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Полученные автором результаты, научные выводы и практические рекомендации основаны на большой репрезентативной клинической выборке, проанализированной по современным канонам с применением актуальных диагностических методик. Глубокий всесторонний статистический анализ наряду с клинической интерпретацией полученных данных подтверждает достоверность результатов исследования. Автор использовал широкий спектр клинических, лабораторных и инструментальных показателей, детально характеризующих статус пациентов (выделение SARS-CoV-2 методом ПЦР, характеристика КТ-изменений в легких по шкале CO-RADS, определение в сыворотке крови интерлейкина 6, прокальцитонина, ферритина, С-реактивного белка, Д-димера, терапевтической биохимической панели). На основании широкого спектра клинических показателей для выявления факторов неблагоприятного прогноза построены прогностические модели, проведена валидация полученных моделей на контрольной независимой выборке. Качество



моделей оценено с использованием общепринятых критериев и достаточным строгим уровнем значимости результатов.

Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнения. Поставленные автором цель и задачи подкреплены четко продуманным дизайном исследования, а научные положения, выводы и рекомендации логично вытекают из полученных экспериментальных и аналитических данных. Применяемые автором методы и методики актуальны.

**Оценка достоверности и новизны результатов исследования.** В диссертационной работе на репрезентативной выборке с использованием современных диагностических и статистических методов сформулированы логически и аналитически обоснованные положения, представляющие научную новизну.

Автор подробно охарактеризовал профиль пациентов, нуждающихся в стационарном лечении и пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Типичный пациент, нуждающийся в стационарном лечении коронавирусной пневмонии: старше 70 лет, имеет площадь поражения легких более 50%, потребность в кислородотерапии, а также несколько сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых и сахарный диабет. Отдельно необходимо отметить подробное описание реанимационной выборки пациентов. Профиль пациентов поступающих в стационар и в отделения реанимации во многом сходен. Однако автором выявлены некоторые принципиальные различия. Так, продемонстрировано, что в интенсивной терапии и инвазивной респираторной поддержке чаще нуждались мужчины с ишемической болезнью сердца и ожирением, а злокачественные новообразования не вносили вклад в увеличение летальности пациентов реанимационных отделений, в отличие от пациентов нерезанимационного стационара общего профиля.

Автор впервые в деталях анонсировал результаты работы Федерального дистанционного консультативного центра на базе Сеченовского университета. В результате аналитической обработки протоколов телемедицинских консультаций научно доказано, что общая летальность значительно увеличивалась по мере

повышения необходимости эскалации респираторной поддержки у больных с острым респираторным дистресс-синдромом и достигала максимума у пациентов с признаками септического шока.

В работе выявлены важнейшие предикторы летального исхода у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией. К таким предикторам относится возраст, степень поражения легких по компьютерной томографии, уровень С-реактивного белка, тромбоцитов, Д-димера, креатинина и лимфоцитов, а также наличие у пациента фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа и гемобластозов. Подтверждена важная роль мониторинга во время госпитализации в динамике уровня лактатдегидрогеназы, ферритина и интерлейкина-6. На основании комбинации не только клинических и лабораторных, но также инструментальных факторов прогноза автором валидирована статистическая прогностическая модель, позволяющая оценивать статус пациента при поступлении в стационар и выбирать необходимую тактику ведения.

Получен первый в России опыт применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19. Подтвержден благоприятный профиль безопасности терапии тофацитинибом. Однако также продемонстрировано, что у пациентов с коронавирусной пневмонией средне-тяжелого течения применение этого лекарственного препарата не имеет преимуществ перед другими терапевтическими тактиками.

Автор впервые научно обосновал использование вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ревматическими заболеваниями. В работе изучены поствакцинальные нежелательные явления у этих пациентов в сравнении со здоровой контрольной группой. Оценена частота обострений ревматологических заболеваний после применения вакцины. Показано, что лишь у 5 из 131 пациента потребовалась интенсификация базисной терапии основного ревматического заболевания. Впервые научно аргументирована удовлетворительная переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ревматическими заболеваниями и подтверждена низкая частота рецидивов основного заболевания.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международном Научном конгрессе Европейского респираторного общества ERS в г. Барселона (European Respiratory Society ERS International Congress 2021, virtual), а также апробированы на заседании научно-практической конференции кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского университета.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.** В диссертации получены результаты, имеющие несомненное значение для науки и практики. Разработанная прогностическая модель для стратификации пациента на момент поступления в стационар позволила добиться сравнительно низкой летальности пациентов Госпиталя для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией Сеченовского Университета. Результаты диссертационного исследования могут быть применимы для ведения пациентов с широким спектром атипичных пневмоний различной инфекционной этиологии.

Подтвержденные результаты по безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ревматологическими заболеваниями нашли практическое применение в отделениях профпатологии и пульмонологии, ревматологии и нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ 3 Сеченовского Университета, а также в работе лечебных учреждений Российской Федерации при ведении пациентов с ревматическими заболеваниями.

Наработанные методологические аспекты организации дистанционной консультативной помощи способствуют созданию постоянно функционирующих телемедицинских консультативных центров на базе федеральных учреждений. Научно-практический опыт диссертанта позволил во время пандемии организовать эффективную деятельность дистанционного консультативного центра, осуществляя более 150 телемедицинских консультаций в день, а за 2 года работы обработав более 40 тысяч заявок.

Положения диссертации используются для проведения лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и врачей по программам



повышения квалификации кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.18 Внутренние болезни согласно следующим пунктам паспорта данной специальности:

- изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований;
- совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов;
- изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия;
- совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

**Публикации.** Автором опубликовано 30 научных работ, отражающих основные результаты диссертационного исследования и включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, а также в индексируемые международные базы данных (Web of Science, Scopus).

**Оценка структуры и содержания диссертации.** Диссертация состоит из введения, первой главы, посвященной обзору литературы, второй главы «Материалы и методы исследования», третьей главы «Результаты собственного исследования», четвертой главы «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы. Библиографический перечень представлен 250 источниками, из которых 37 отечественных и 213 зарубежных. Диссертация изложена на 221 странице машинописного текста и иллюстрирована 31 рисунком, 52 таблицами и 5 клиническими наблюдениями.

Во введении обозначена актуальность темы исследования, четко сформулированы цели и задачи работы, выделены научная новизна и практическая значимость исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, где автор освещает актуальные аспекты коронавирусной инфекции. Автор приводит эпидемиологические данные, подробно описывает клинические проявления, патогенез и осложнения данного заболевания. Автор проводит сравнительный анализ имеющихся данных о факторах тяжелого течения коронавирусной инфекции в различных странах, показывая гетерогенность имеющихся данных и необходимость продолжения поиска более информативных маркеров прогноза. Автор демонстрирует имеющиеся пробелы и проблемы в организации дистанционных консультативных центров, в лечении и профилактики коронавирусной пневмонии.

Во второй главе представлено описание дизайна исследования, материалов и методов. Исследование состоит из трех последовательных этапов, логику которых демонстрируют наглядные схемы. Первая часть представлена проспективным наблюдательным исследованием с экспериментальной частью (нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2). Автор изучает факторы неблагоприятного прогноза у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией и оценивает эффективность применения тофацитиниба у пациентов со средне-тяжелым течением коронавирусной пневмонии. В наблюдательное исследование включено 1479 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонией и 384 пациента в исследовании TOFA-COV-2. Клиническая характеристика и анализ прогностических факторов проводился с использованием широкого перечня современных лабораторных, инструментальных параметров и клинических шкал. Вторая часть диссертационной работы представляет детальный анализ тяжелой реанимационной выборки пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, развившимся вследствие коронавирусной пневмонии. На этом этапе анализировались протоколы



телемедицинских консультаций Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии для взрослых на базе Сеченовского Университета, исследовались факторы неблагоприятного прогноза. Третья часть работы представлена одномоментным поперечным контролируемым исследованием, анализирующим безопасность профилактических мероприятий в уязвимой выборке пациентов с ревматическими заболеваниями.

В третьей главе изложены результаты собственного исследования по выявлению прогностических факторов при коронавирусной инфекции. Большинство пациентов, поступающих на стационарное лечение в Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, были старше 70 лет с вовлечением легочной ткани более 50%, нуждались в респираторной поддержке и имело по крайней мере одно тяжелое соматическое заболевание. Летальность пациентов отделений общего профиля составила 9,3%, а в реанимационных отделениях была выше (65%). Летальные исходы значимо чаще регистрировали у пациентов, нуждавшихся в неинвазивной вентиляции легких (36,8%) или искусственной вентиляции легких (76,5%). Наибольшие показатели смертности отмечены у больных с признаками септического шока (86,2%).

Автор выявляет предикторы летального исхода у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией. К ним относится возраст, степень поражения легких по компьютерной томографии, уровень С-реактивного белка, креатинина, ферритина, лактатдегидрогеназы, интерлейкина-6 и глюкозы, а также наличие у пациента сахарного диабета 2 типа и опухолевых заболеваний системы крови. Кроме того, автором статистически подтверждена роль мониторинга во время госпитализации в динамике уровня лактатдегидрогеназы, ферритина и интерлейкина-6. Автор представляет статистически валидированную прогностическую модель для стратификации пациентов на момент поступления в стационар, чувствительность и специфичность которой составили 73,8% и 70,1%, соответственно.

Автор анализирует эффективность применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов и приходит к заключению об отсутствии



целесообразности применения данного препарата у пациентов со средне-тяжелой формой коронавирусной инфекцией. При этом демонстрируется безопасность данного препарата, что создает перспективы его применения у более легких групп пациентов.

Автор подтверждает безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ревматическими заболеваниями. Частота местных и общих нежелательных явлений при применении вакцины у пациентов с ревматическими заболеваниями (78,3%) не превышала таковую у лиц без ревматических заболеваний (89,3%). Также делается акцент на хорошую переносимость вакцины. У большинства пациентов нежелательные явления сохранялись не более 3 дней, а аллергические реакции были отмечены у 3% пациентов.

Показательные клинические наблюдения подтверждаются математически обоснованными статистическими выводами с достоверным уровнем значимости.

В четвертой главе проводится критическое переосмысление полученных результатов и постановка их в соответствие мировым данным. Автором подчеркиваются сильные стороны работы и выявляются ограничения, представляющие собой направления проведения будущих исследований по данной проблеме.

В заключении кратко приводится резюме полученных результатов исследования.

Выводы, научные положения и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.** Автореферат диссертации в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертации.

**Принципиальных замечаний к диссертации нет.**

В работе имеются единичные опечатки, не влияющие на общее положительное впечатление от диссертации. В рамках научной дискуссии и уточнения точки зрения автора хотелось бы задать несколько вопросов, решение

которых не входило в задачи данного исследования, но представляет высокий интерес пульмонологического и терапевтического сообщества.

1) Имеются ли у Вас данные по частоте формирования интерстициального заболевания легких как отдаленного осложнения коронавирусной инфекции? Если имеются, обнаружили ли Вы какие-либо значимые факторы, ассоциированные с развитием, например, постковидной организуемой пневмонии? Имел ли значение при этом КТ-паттерн заболевания при поступлении пациента в стационар?

2) Имеются ли у Вас данные по использованию других антицитокиновых препаратов и их сравнительной эффективности у пациентов со средне-тяжелым течением коронавирусной пневмонии?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Бровко Михаила Юрьевича «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение – выявление прогностических факторов у пациентов с коронавирусной инфекцией и уточнение показаний к применению лекарственных и профилактических препаратов.

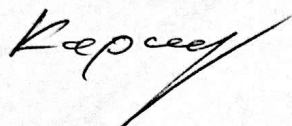
Диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (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

Доктор медицинских наук, доцент (шифр специальности 3.1.29. Пульмонология), профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"



Карнаушкина Мария Александровна

Дата: 21.09.2023

Подпись д.м.н., профессора Карнаушкиной Марии Александровны заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы

Ученый секретарь ФГАОУ ВО

МИ РУДН имени Патриса Лумумбы  
кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Тел. 8 (499) 936-87-87, e-mail: rudn@rudn.ru