

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/126-2023

решение диссертационного совета от 24 октября 2023 года № 17

О присуждении Бровко Михаилу Юрьевичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов», в виде рукописи по специальности 3.1.18. Внутренние болезни принята к защите 27 июня 2023 года, протокол № 14/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Бровко Михаил Юрьевич 1984 года рождения, в 2010 году окончил ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клиническое значение сывороточных и мочевых биомаркеров нарушений водно-натриевого обмена при протеинурических формах хронического гломерулонефрита» защитил в 2016 году в диссертационном совете, созданном на базе ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов».

С 2012 года работал в Университетской клинической больнице №3 в должности врача, заведующего отделением, заместителем главного врача по лечебной работе; с сентября 2023 года работает директором Департамента развития и инноваций в клинической деятельности Сеченовского университета и по совместительству с 2021 года - доцентом кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов» 3.1.18. Внутренние болезни выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научные руководители:**

– академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Авдеев Сергей Николаевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра пульмонологии, заведующий кафедрой.

- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Моисеев Сергей Валентинович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра внутренних профессиональных болезней и ревматологии, заведующий кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

- Карнаушкина Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, профессор кафедры
- Терпигорев Станислав Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой
- Бабанов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Владислава Васильевича Косарева, заведующий кафедрой– дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, Бернс Светланой Александровной – руководителем отдела изучения патогенетических аспектов старения указала, что, диссертационная работа Бровко Михаила Юрьевича «Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID 19-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.

По результатам исследования автором опубликовано 30 печатных работ, общим объемом 6,1 печатных листа, 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.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 21–29., **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
2. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. /

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2021. – Т.30. – № 2. – С. 22–30., **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

3. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов. / В.Б. Надточеева, Н.М. Буланов, **М.Ю. Бровко** и др. // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2022. – Т. 33 – № 2. – С. 20–26., **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва – Арутюнова Григория Павловича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Павлова Чавдар Савов; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Благовой Ольги Владимировны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области лечения и профилактики широко распространенных терапевтических патологий и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно новой коронавирусной инфекции.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

разработано решение актуальной для медицины научной проблемы по выявлению прогностических факторов у пациентов с коронавирусной инфекцией и снижению летальности у заболевших.

Охарактеризован профиль пациентов нереанимационных отделений Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Установлено, что большинство больных были пожилого и старческого возраста (медиана – 71 год) с распространенной вирусной пневмонией (поражение 50% и более площади легких у 71% пациентов), нуждались в респираторной поддержке, имели признаки высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления. Кроме того, у пациентов зарегистрирована высокая частота сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, сахарного диабета и ожирения. Дополнительным отягощающим фактором было наличие у каждого десятого больного активных злокачественных новообразований

Установлено, что летальность пациентов с COVID-19 не зависит от пола, но увеличивается с возрастом (19,6% среди больных в возрасте старше 80 лет), а у лиц старше 60 лет риск смерти в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,1-4,4), чем у лиц более молодого возраста.

Доказано, что среди сопутствующих заболеваний значимыми предикторами летального исхода является сахарный диабет 2 типа (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1-2,7) и опухолевые заболевания системы крови (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,1-3,9). Показано, что при наличии у пациента комбинации трех и более

любых сопутствующих заболеваний риск летального исхода увеличивается в 4,2 раза (95% ДИ 1,7-10,4).

Установлено, что с повышенным риском смерти ассоциируются увеличение содержания С-реактивного белка (увеличение ОШ на 6% на каждые 10 мг/мл) и креатинина (увеличение ОШ на 7% на каждые 10 мкмоль/л) на момент госпитализации, а также ферритина (увеличение ОШ на 10% на каждые 100 мкг/л), лактатдегидрогеназы (увеличение ОШ на 20% на каждые 100 ед/л), интерлейкина-6 (увеличение ОШ на 1% на каждые 10 пг/мл) и глюкозы (увеличение ОШ на 13% на каждый 1 ммоль/л).

Предложена и валидирована прогностическая шкала для выбора более активной тактики лечения пациента при поступлении в стационар. Шкала включает в себя оценку следующих параметров: возраст, степень поражения легких по КТ на момент поступления, исходные уровни СРБ, лимфоцитов, тромбоцитов, Д-димера и креатинина, а также наличие фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа и опухолевых заболеваний системы крови. Чувствительность и специфичность данной модели составляют 73,8% и 70,1%, соответственно. Данную шкалу использовали для стратификации пациентов при поступлении в стационар Госпиталя Сеченовского Университета, что позволило снизить летальность пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией до 9,3%.

Изучено применение препарата Тофацитиниба у пациентов с коронавирусной инфекцией. Показана обоснованность его применения в группах больных с более легким течением COVID-19, однако не обнаружено убедительных доказательств в пользу его применения у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения.

Установлено, что летальность пациентов с COVID-19 увеличивается по мере повышения необходимости эскалации респираторной поддержки. Так, летальность оценивается как относительно невысокая (10,1%) у пациентов, нуждавшихся в стандартной оксигенотерапии, и значительно увеличивается среди больных с потребностью в неинвазивной (36,8%) или искусственной

(76,5%) вентиляции легких, и становится особенно высокой (86,2%) при наличии признаков септического шока.

Описаны независимые факторы неблагоприятного прогноза у пациентов реанимационных отделений России. Риск смерти реанимационных больных с COVID-19 увеличивается с возрастом, ассоциируется с мужским полом, с сопутствующими заболеваниями (инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе, сахарный диабет 2 типа и ожирение), а также с полиорганной недостаточностью, в частности острым повреждением почек, связанным с развитием септического шока.

Охарактеризован успешный опыт работы Федерального дистанционного реанимационного консультативного центра на базе Сеченовского Университета, что может быть применено в будущем не только в период пандемий, но и для повышения доступности услуг квалифицированных врачей различных специальностей в отдаленных регионах России.

Изучено применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Доказана удовлетворительная переносимость вакцины и низкая частота рецидивов основного заболевания, что подтверждает необходимость и возможность вакцинации пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

#### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что**

Материалы диссертации расширяют имеющиеся представления о COVID-19-ассоциированной пневмонии и тактике ведения пациентов для предупреждения развития острого респираторного дистресс-синдрома, дают представление о частоте развития осложнений, а также описывают прогностически значимые клинические, лабораторные и инструментальные признаки. Полученные в данной работе результаты позволяют сформулировать рекомендации по тактике ведения заболевших с COVID-19-ассоциированной пневмонией, что позволяет снизить летальность таких



пациентов. В работе проведен глубокий многофакторный анализ и выявлены предикторы неблагоприятного течения заболевания и летального исхода.

Впервые научно обоснована безопасность применения вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) для профилактики коронавирусной инфекции пациентам с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Получен российский опыт применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Было показано, что терапия тофацитинибом в дополнение к стандартному лечению характеризовалась благоприятным профилем безопасности, однако достоверно не влияла на прогноз пациентов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Материалы диссертационной работы использовались в лечебной деятельности всех отделений Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и при проведении телемедицинских консультаций в ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета во время пандемии.

Кроме того, материалы диссертации используются в настоящее время по мере необходимости в работе УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 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 имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, репрезентативностью выборки – достаточный клинический материал: 1898 проспективно отслеженных пациентов (из которых 1514 – в наблюдательной части, 384 – в многоцентровом нерандомизированном

контролируемом исследовании TOFA-COV-2), а также 2240 пациентов в ретроспективной части (1915 пациентов ФДРКЦ, 325 – в исследовании по оценке переносимости и безопасности вакцины Гам-Ковид-ВАК); 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.

Теория диссертационной работы построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Идея диссертационного исследования базируется на анализе специальной литературы (250 источников, из которых 37 отечественных и 213 зарубежных). Поставленные автором цель и задачи подкреплены четко продуманным дизайном исследования, а научные положения, выводы и рекомендации логично вытекают из полученных экспериментальных и аналитических данных и имеют научно-практическую значимость. Достоверность исследования подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем проведенных исследований и подробный статистический анализ. Автореферат соответствует содержанию диссертации. 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.

**Личный вклад соискателя состоит в том, что:** автору принадлежит идея данного исследования, автор принимал непосредственное участие в теоретическом обосновании (поиск и анализ литературы по теме диссертации) и практической реализации поставленных задач (набор пациентов,

клиническое обследование, участие в телемедицинских консультациях, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Автор принимал участие в организации Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реанимации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается: наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линией, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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 докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования. Соискатель Бровко Михаил Юрьевич дал развернутые ответы на задаваемые ему вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировал свою точку зрения: в том числе о механизмах формирования частоты ассоциированных патологий у заболевших новой коронавирусной инфекцией, практической значимости полученных в диссертационной работе результаты.

На заседании 24 октября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы определения факторов риска тяжелого течения, а также лечения и профилактики COVID-19 - ассоциированной пневмонии, что имеет важное народно-хозяйственное значение, присудить Бровко Михаилу Юрьевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета



Ших Евгения Валекьевна

Ученый секретарь

диссертационного совета

Дроздов Владимир Николаевич

«26» октября 2023 года