



Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение  
«Центральный научно-исследовательский  
институт туберкулеза»

Яузская аллея, д. 2, Москва, 107564

тел.: (499) 785-90-19, (499) 785-91-36

факс: (499) 785-91-08

e-mail: [cniit@ctri.ru](mailto:cniit@ctri.ru) сайт: [www.critub.ru](http://www.critub.ru)

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Директор ФГБНУ «Центральный  
научно-исследовательский  
институт туберкулеза»,  
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор**

**А.Э. Эргешов**



«24» 01 2024 г.

от 24.01.2024

№ 01-02-110

на № \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической значимости диссертации Сеницына Евгения Александровича на тему: «Эффективность и безопасность применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.**

#### **Актуальность темы исследования**

Диссертационное исследование Сеницына Е.А. посвящено проблеме патогенетического лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, бросила вызов общественному здравоохранению во всем мире и спровоцировала существенные людские и экономические потери. В марте 2023 года Всемирная организация здравоохранения отменила статус пандемии, однако и на сегодняшний день регистрируются случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией, часть из которых протекает в тяжелой форме, осложняется поражением легких и

требует госпитализации пациентов. Именно в таких случаях важнейшую роль в лечении играет патогенетическая терапия, направленная на подавление гиперергического иммунного ответа, провоцируемого вирусом. На разных этапах развития пандемии исследовались эффекты различных доз глюкокортикостероидов, ингибиторов интерлейкинов и их рецепторов, ингибиторов янус-киназ и цитостатиков, однако до сих пор не разработаны единые принципы использования иммуносупрессивных препаратов, так как их назначение зачастую сопровождается рядом существенных побочных эффектов, способных повлечь за собой ухудшение состояния больного. Таким образом, остается актуальным поиск новых эффективных и безопасных методов патогенетического лечения, направленных на подавление гипериммунного ответа и развития «цитокинового шторма», способных возникнуть в поздней стадии SARS-CoV-2. Это подтверждает актуальность проведенного Сеницыным Е.А. диссертационного исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности применения ингаляций ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалана у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

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

Диссертация Сеницына Е.А. построена по традиционному плану и имеет четкую логическую структуру. В начале исследования сформулирована цель и 4 задачи. Представлен дизайн исследования в виде схемы с формированием групп пациентов в соответствии с поставленными задачами, описаны этапы исследования.

Автором было организовано одноцентровое, проспективное, открытое, сравнительное исследование с ретроспективным контролем, слепое для центрального эксперта. Оно включило в себя 120 взрослых пациентов (60 в группу мелфалана и 60 в группу сравнения), находившихся на стационарном

лечении в Клинической больнице №1 МЕДСИ в Отрадном в период с мая по декабрь 2020 года по поводу COVID-19-ассоциированного поражения легких. Данная выборка может считаться достаточной в рамках проведения пилотного исследования. Применение оригинального алгоритма подбора «зеркальных» пациентов в совокупности с заслепленным независимым экспертом позволило сформировать адекватную группу контроля.

Особенностью данной работы следует считать и тот факт, что в исследование включались не только ПЦР-положительные, но и ПЦР-негативные больные, что позволяет экстраполировать полученные результаты на общую когорту пациентов с COVID-19 и расширяет возможности использования предлагаемого метода лечения в условиях реальной клинической практики.

Эффективность лечения оценивалась: по динамике показателей 8-ми бальной Шкалы клинического улучшения ВОЗ; по динамике интенсивности одышки по 10-бальной модифицированной шкале Борга; по определению доли пациентов с клиническим улучшением (по показателям сатурации кислорода на атмосферном воздухе, T тела, частоты дыхательных движений и интенсивность кашля по градациям от 0 до 3 баллов; по динамике лабораторных показателей (общий клинический, биохимический анализы крови). Кроме того, проводилась оценка динамики объема поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК. Противовоспалительный эффект оценивался по динамике уровня С-реактивного белка.

Оценка безопасности осуществлялась путем регистрации нежелательных явлений и на основании динамики показателей клинического и биохимического анализов крови. Кроме того, для исключения раздражающего и/или бронхоконстриктивного действия препарата, пациентам исследуемой группы пульсоксиметрия проводилась на протяжении всего курса лечения непосредственно перед и сразу после ингаляционного введения мелфалана.

Выбранные автором методы исследования известны и позволяют говорить о достоверности полученных данных.

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований, что позволило с высокой степенью достоверности обосновать выводы и сформулировать практические рекомендации.

Достоверность научных положений и выводов базируется на тщательном планировании исследования, применении современных методов обследования пациентов и статистической обработки данных, достаточном по своему объему клиническом материале. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и аргументированы в тексте диссертации. Полученные автором выводы отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации, сформулированные автором, содержат ценную информацию и могут использоваться в практической деятельности пульмонологами и терапевтами.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Сеницына Е.А., достоверны и обоснованы.

Материалы диссертации доложены автором на двух общероссийских конгрессах и одной конференции с международным участием, а разработанный метод патогенетической терапии COVID-19 ингаляциями ультра-низких доз мелфалана вошел в число основных достижений Отделения медицинских наук Российской академии наук в 2020 и 2021 гг.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывают сомнения.

В ходе исследования впервые у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в качестве патогенетического лечения применены ингаляции ультра-низких доз алкилирующего препарата мелфалан, продемонстрированы их эффективность и безопасность.

Эффективность представленного метода лечения выразилась в достоверном улучшении клинического состояния пациентов исследуемой группы по порядковой шкале клинических исходов Всемирной организации здравоохранения и снижении интенсивности одышки по шкале Борга по сравнению с группой контроля. Кроме того, скорость уменьшения объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК и динамика снижения уровня СРБ были выше в группе мелфалана.

Впервые показана безопасность данного метода лечения у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких: в исследуемой группе отсутствовали признаки отрицательного влияния препарата на лабораторные показатели. Отсутствие нежелательных явлений, присущих для полных доз алкилирующих препаратов, и других нежелательных явлений, связанных с ингаляциями ультра-низких доз мелфалана, так же свидетельствуют о безопасности представленного патогенетического метода лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

К научной новизне следует отнести и оригинальный алгоритм подбора «зеркальных» пациентов, который был специально разработан в рамках настоящего исследования и позволил заслепленному независимому эксперту ретроспективно сформировать адекватную группу контроля.

### **Структура и содержание диссертационного исследования**

Диссертационная работа Сеницына Е.А. выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России.

Диссертация изложена хорошим научным языком с единой логической структурой на 126 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, результаты, обсуждение, заключение, практические рекомендации, выводы и список литературы, содержащий 45 отечественных и 126 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 17 рисунками.

Во **введении** обоснована актуальность темы, изложены цель, поставлены 4 задачи исследования, отражены научная новизна, практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы** исчерпывающе отражены актуальные эпидемиологические данные, современные представления о патогенезе, методах диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции. Особое внимание автор уделяет работам, связанным с исследованием патогенетических методов лечения, основанных на применении иммуносупрессивных препаратов. Так же автором приводятся сведения о фундаментальных, доклинических и клинических исследованиях, связанных с применением ультра-низких доз алкилирующих препаратов.

Глава 2 посвящена описанию **материалов и методов исследования**. На этапе организации автором было получено одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований (Протокол №09 от 15 мая 2020г), а проведение исследования осуществлялось в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Следует отметить, что все пациенты исследуемой группы до включения в исследование подписывали форму информированного согласия, а решение о назначении курса ингаляций принималось врачебной комиссией. Автором осуществлена регистрация исследования на международном сайте клинических исследований [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT04380376).

Автором адекватно сформулированы критерии включения и исключения из исследования, грамотно описан дизайн исследования, дано подробное описание методов исследования и статистической обработки данных.

Отдельное место в настоящей главе отводится описанию работы алгоритма подбора «зеркальных» пациентов для ретроспективного формирования группы контроля.

В третьей главе диссертации представлены полученные **результаты исследования**. Дана характеристика групп больных на момент включения в исследование. Автором установлено, что в группе мелфалана имел место

достоверно лучший клинический эффект по сравнению с группой контроля по порядковой шкале клинических улучшений ВОЗ, а также более быстрое снижение интенсивности одышки по модифицированной шкале Борга; показано, что в группе мелфалана скорость уменьшения объема поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК достоверно выше, чем в группе сравнения; продемонстрировано, что в исследуемой группе уже к 7-му дню терапии уровень С-реактивного белка не отличался от группы сравнения, при достоверно более высоком его уровне на момент начала терапии.

Автором получены данные о безопасности применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, что подтверждается отсутствием нежелательных явлений, характерных для терапевтических доз алкилирующих препаратов, нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, а также отсутствием различий в динамике лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови) между группами.

Глава 4 посвящена **обсуждению** результатов исследования, которое построено на сравнительном анализе собственных данных и данных литературы, описываются особенности и ограничения проведения настоящего исследования.

В главе **«Заключение»** автором подводятся итоги проведенного исследования. Выводы логически вытекают из результатов работы соответствуют поставленным цели и задачам. Автором были поставлены 4 задачи, которые успешно результировались в 4 емких вывода.

**Практические рекомендации** закономерно связаны с результатами работы. Суть их сводится к возможности использования представленного патогенетического метода лечения COVID-19-ассоциированного поражения легких в условиях стационара терапевтического профиля при соблюдении должных регуляторных требований. Кроме того, разработанный в ходе настоящего исследования алгоритм подбора «зеркальных» пациентов может быть использован в клинических исследованиях, где по объективным

причинам невозможен плацебо-контроль, при наличии доступа к объемной электронной базе данных пациентов.

**Личный вклад автора заключается** в непосредственном участии на всех этапах работы от выбора темы и планирования до анализа и интерпретации полученных данных и подготовки публикаций по теме диссертации. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

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

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Сеницына Е.А., представляют важное научное и практическое значение и могут быть применены в терапевтической (пульмонологической) практике с целью лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Разработанный алгоритм подбора «зеркальных» пациентов для ретроспективного формирования группы контроля может быть использован в других клинических исследованиях, в которых по объективным причинам невозможно использовать плацебо-контроль, при наличии доступа к объемной электронной базе данных пациентов.

Значимость проведенного исследования подтверждена внедрением его результатов в научно-практическую деятельность Клинической больницы №1 МЕДСИ в Отрадном.

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

Основные результаты исследования целесообразно применять в практической деятельности лечебных учреждений общей лечебной сети, а именно терапевтических (пульмонологических) отделений для лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании пульмонологии студентам медицинских ВУЗов, интернам, клиническим ординаторам и слушателям курсов повышения квалификации врачей-пульмонологов и терапевтов.



Принципиальных замечаний по диссертационной работе Сеницына Е.А. не возникло. Отдельные стилистические и орфографические погрешности не снижают общей положительной оценки.

Автореферат диссертационной работы имеет традиционную структуру, соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, включая одну зарубежную публикацию, и 5 из которых входят в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

### **Заключение**

Диссертационная работа Сеницына Евгения Александровича на тему: «Эффективность и безопасность применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалифицированной работой, соответствующей специальности 3.1.29 - пульмонология, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по разработке нового патогенетического метода лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких ингаляциями ультра-низких доз мелфалана, что имеет существенное значение для развития медицинской науки и, в частности, пульмонологии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований и научно-практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Евгения Александровича Сеницына соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

г. № 842 (редакция от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 - пульмонология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (протокол № 1 от 23 января 2024 г.).

« 23 » 01 2024 г.

Зав. отделом фтизиатрии  
ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
д.м.н., профессор

Владимир Викторович Романов

107564 г. Москва, Яузская аллея, д.2,  
+7(499) 748-30-26  
romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессора Романова Владимира Викторовича заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
к.п.н.



Н. В. Золотова