

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сеницына Евгения Александровича на тему «Эффективность и безопасность применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 - Пульмонология.

1. Актуальность научного исследования

Актуальность темы диссертации Е.А. Сеницына не вызывает сомнений. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 явилась причиной пандемии, беспрецедентной по своим масштабам и последствиям. Пандемия COVID-19 охватила более чем 200 стран, зафиксировано более 664 миллионов пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2, и более 6,7 миллионов смертей. Несмотря на тот факт, что в марте 2023г ВОЗ отменила статус пандемии, в практическом здравоохранении по-прежнему наблюдается высокий уровень заболеваемости COVID-19, часть пациентов нуждается в стационарном лечении, продолжают регистрироваться летальные случаи. В настоящее время нет единого подхода к лечению COVID-19. Во многих странах мира издаются различные методические рекомендации, включающие в себя все большее количество препаратов и схем лечения, однако уровень их эффективности и безопасности остается недостаточным.

Это относится, в том числе, и к патогенетическим методам лечения тяжёлых форм COVID-19, направленным на частичное или полное подавление чрезмерного иммунного ответа, который может быть спровоцирован действием вируса. Применяемые с этой целью иммуносупрессивные препараты к настоящему времени не обладают однозначной доказательной базой, но способны вызывать ряд серьёзных побочных эффектов, что ограничивает их широкое применение в рутинной клинической практике. В связи с этим остаётся актуальным поиск эффективных и безопасных методов лечения новой коронавирусной инфекции и её осложнений. Целью диссертационной работы Е.А. Сеницына явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.

Таким образом, диссертационное исследование, проведённое Евгением Александровичем Сеницыным, является важным и актуальным для пульмонологии.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению COVID-19,

позволил автору работы получить объективное представление о современном состоянии проблемы.

В диссертационном исследовании поставлены адекватные цель исследования и задачи, применены современные методы обследования. Грамотно описан дизайн исследования, согласно которому было организовано одноцентровое, проспективное, открытое, сравнительное исследование с ретроспективным контролем, слепое для центрального эксперта.

В исследование были включены 120 человек, из которых 60 вошли в проспективную часть исследования и получили лечение ингаляциями ультранизких доз мелфалана. Группа сравнения так же составила 60 человек. Она была подобрана ретроспективно независимым экспертом с использованием впервые разработанного математического алгоритма подбора «зеркальных» пациентов по принципу «случай-контроль» из базы данных клиники, состоящей более чем из 2000 человек.

С учётом того факта, что препарат не включён во Временные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), утверждённых Министерством здравоохранения РФ, и его применение производилось «off-label», исследователями было получено одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований (Протокол №09 от 15 мая 2020г), а само исследование проводилось с соблюдением действующего законодательства РФ, в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Назначение курса ингаляций осуществлялось на основании решения врачебной комиссии, а пациенты исследуемой группы до включения в исследование подписывали форму информированного согласия. Важным фактом следует считать то, что была произведена регистрация исследования на международном сайте клинических исследований clinicaltrials.gov.

Автором впервые показана безопасность ингаляций ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалан у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких, что выразилось в отсутствии нежелательных явлений, связанных с его применением, и отсутствием отрицательной динамики показателей общего клинического и биохимического анализов крови.

Автором диссертации в процессе исследования впервые продемонстрирована клиническая эффективность исследуемого препарата у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких по ряду конечных точек исследования: порядковой шкале клинических исходов Всемирной организации здравоохранения, интенсивности одышки по модифицированной шкале Борга, динамике снижения уровня С-реактивного белка и объёма поражения лёгочной ткани по данным МСКТ ОГК.

Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и содержанию диссертационной работы. Использованные методы статистической обработки материала, объём и дизайн проведённого

исследования позволяют сделать заключение о достоверности полученных результатов.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Практическое значение работы состоит в разработке нового эффективного и безопасного патогенетического метода лечения COVID-19-ассоциированного поражения лёгких, который может быть использован на фоне проведения стандартной терапии в отделениях пульмонологического и инфекционного профиля.

Разработан компьютерный алгоритм подбора ретроспективной группы сравнения по принципу «случай-контроль», что позволяет использовать данную методику формирования группы сравнения в исследованиях со схожим дизайном.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в научно-практическую деятельность Клинической больницы №1 МЕДСИ в Отрадном.

4. Оценка содержания диссертации

Структура диссертации представлена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, практических рекомендаций, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 17 рисунками. Библиографический список содержит в себе 171 источник литературы, в том числе 45 отечественных и 126 работ зарубежных авторов.

Во введении раскрыта актуальность проблемы, адекватно сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации, обзоре литературы, рассмотрены современные эпидемиологические аспекты, актуальные сведения о патогенезе, диагностике и методах лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор хорошо структурирован, в нем содержатся ссылки на самые современные и наиболее известные работы по изучаемой проблеме. Приведены сведения об исследуемом препарате, представлены результаты фундаментальных, доклинических и клинических исследований, послуживших основой к применению ультра-низких доз мелфалана в настоящей работе.

Во второй главе подробно описываются материалы и методы исследования, проведенного Е.А. Сеницыным. Подробно описаны организационные аспекты, дизайн исследования. Чётко сформулированы критерии включения и исключения из исследования: включались только взрослые (старше 18 лет) пациенты с наличием COVID-19-ассоциированного поражения лёгких, в исследование не включались беременные и/или планирующие беременность женщины, онкологические пациенты и пациенты с грубой неконтролируемой сопутствующей патологией. Тщательно и полностью описаны примененные методы лабораторных и инструментальных

методов обследования, приведены применяемые для сбора данных опросники и шкалы, в деталях описана методика подбора пациентов группы контроля с использованием компьютерного алгоритма.

В третьей главе приводится сравнительная характеристика пациентов обеих групп на момент включения в исследование. Подробно и полно представлены результаты работы, в ходе которой исследуемый препарат продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность по динамике показателей шкалы клинических исходов ВОЗ, интенсивности одышки по модифицированной шкале Борга, динамике снижения уровня С-реактивного белка и объёма поражения лёгочной ткани по данным МСКТ ОГК, отсутствию нежелательных явлений, связанных с применением ультра-низких доз мелфалана, отсутствию отрицательной динамики показателей общего клинического и биохимического анализов крови. Проводится описание нежелательных и серьёзных нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе исследования в обеих группах.

Обсуждение полученных автором диссертации результатов представлено в четвёртой главе диссертации. Проводится анализ полученных результатов, сопоставление их с данными отечественной и зарубежной литературы, досконально описываются ход работы и ограничения исследования.

В заключении в кратком изложении представлены основные этапы и результаты диссертационного исследования с их обсуждением.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования, сформулированы убедительно, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 5 включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (включая одну зарубежную публикацию). Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2021), XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» (Москва, 2022). Разработанный метод патогенетической терапии COVID-19 ингаляциями ультра-низких доз мелфалана вошёл в число основных достижений Отделения медицинских наук Российской академии наук в 2020 и 2021 гг.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат (на 25 страницах) полностью соответствует содержанию, основным положениям и выводам диссертации. Существенных замечаний по представленным диссертации и автореферату нет.

6. Заключение

Таким образом, диссертация 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 и выполненная под руководством доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН Зыкова Кирилла Алексеевича, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача разработки нового патогенетического метода лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких ингаляциями ультра-низких доз алкилирующего препарата мелфалана, что имеет существенное значение для пульмонологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Сеницын Евгений Александрович заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – Пульмонология.

Заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Самара, 443079, ул. Гагарина, д.18
Телефон (846) 3741004 доб. 4574
e-mail: microbiology@samsmu.ru

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Жестков

Александр Викторович Жестков

