

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Рязановой Анастасии Юрьевны «Клинико-фармакологический анализ и безопасность лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)**

Пандемия COVID-19 стала уникальным вызовом для клинической фармакологии и практической медицины. В условиях отсутствия препаратов с доказанной эффективностью врачи были вынуждены действовать в режиме «терапевтической неопределенности»: назначать лекарственные средства на основе гипотетических механизмов действия, экстраполировать данные *in vitro* на человека, применять препараты *off-label* и те, что прошли ускоренную регистрацию. В инфекционных стационарах формировались комбинации, никогда ранее не изучавшиеся: противовирусные (ремдесивир, фавипиравир) вместе с иммуносупрессорами, системными кортикостероидами, высокими дозами антикоагулянтов и антибиотиками. Каждый из этих классов препаратов имел собственный профиль рисков, но их синергическое влияние на печень, почки, систему гемостаза и иммунный ответ оставалось неизученным. Особую опасность представляла полипрагмазия, назначение препаратов без строгих показаний, комбинирование нескольких гепатотоксичных средств, одновременное использование нескольких препаратов с иммуносупрессивным действием, а также применение антикоагулянтов в высоких дозах в профилактических целях без оценки риска кровотечений. Это привело к росту нежелательных лекарственных реакций: лекарственных поражений печени, вторичных бактериальных инфекций на фоне иммуносупрессии, тромбоцитопений и геморрагических осложнений. Перед системой здравоохранения встала парадоксальная задача: с одной стороны – спасти жизни пациентов в условиях острого респираторного дистресс-синдрома, с

другой – не навредить избыточной и необоснованной фармакотерапией. Именно поэтому ретроспективный анализ реальной клинической практики, оценка ассоциаций между конкретными схемами лечения и нежелательными исходами, выявление паттернов полипрагмазии, повышающих риски, – становятся не просто научным интересом, а насущной клинической необходимостью.

Научная новизна заключается в комплексном подходе к оценке фармакотерапии. Автором впервые проведена верификация расхождений между PDD и DDD, что критически важно для российской системы здравоохранения, где многие препараты не имеют установленных ВОЗ суточных доз. Новыми являются данные о безопасности новых противовирусных средств. Установлено, что на фоне терапии ремдесивиром риск повышения активности АЛТ  $\geq 5$  ВГН статистически значимо выше, чем при применении фавипиравира (ОШ 0,40 в пользу фавипиравира), что имеет прямое практическое значение для выбора противовирусного препарата у пациентов с исходными нарушениями функции печени.

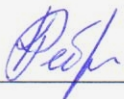
Автор применил современные методы статистической обработки, включая критерий Стьюдента,  $\chi^2$  Пирсона, критерий Мак-Немара, точный критерий Фишера, расчет отношения шансов и 95% доверительных интервалов, а также методы подбора пар в исследованиях «случай-контроль», что обеспечивает достоверность полученных выводов.

Материалы исследований в достаточной мере опубликованы (19 печатных работ, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК), апробация результатов проведена на представительных научных конференциях всероссийского и международного уровня, что подтверждает признание научным сообществом полученных автором результатов.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту; они доказательны, статистически обоснованы и имеют четкую практическую направленность. В диссертации содержится решение научной проблемы, имеющей существенное значение для клинической фармакологии.

Таким образом, диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму представленных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, а её автор Рязанова Анастасия Юрьевна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н., доцент

 /Е.В. Реброва  
«18» мая 2026 г.

Подпись д.м.н., доцента Ребровой Екатерины Владиславовны заверяю.

Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н., профессор



 О.Н. Воскресенская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

Адрес 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2

Тел. +7 (495) 609-14-00

e-mail [rectorat@staff/sechenov.ru](mailto:rectorat@staff/sechenov.ru)