

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
«Российский национальный
университет
имени Н.И. Пирогова»
д. профес

(В. Ребриков

_____ 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гришаевой Антонины Алексеевны «Клинико-иммунологическая характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационной работы

Новая коронавирусная инфекция является актуальнейшей проблемой здравоохранения по всему миру. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании патогенеза инфекции, до настоящего времени отсутствует единое мнение о значимых факторах, влияющих на исход заболевания.

Гипотеза «Цитокинового шторма» на сегодняшний день является одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19. Однако работы, посвящённые исследованию уровней цитокинов и хемокинов у различных групп пациентов с новой коронавирусной инфекцией демонстрируют противоречивые результаты. Не изучена чувствительность и специфичность

отдельных цитокинов как маркеров прогрессирования инфекции и прогноза заболевания.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с тем, что в исследовании проведен глубокий анализ значимости различных факторов, оценка их влияния на тяжесть течения и прогноз инфекции.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Гришаевой Антонины Алексеевны оформлена в соответствии с рекомендациями ГОСТ 7.0.11-2011. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 284 (11 отечественных и 273 зарубежных) источников. Диссертационная работа иллюстрирована 11 таблицами и 47 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, раскрыта степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту. Обзор литературы дает вводную информацию о состоянии проблемы в области разрабатываемой темы. Результаты получены на достаточном материале и обработаны современными статистическими методами.

Научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы определяется следующими положениями:

Выявлены клинико-лабораторные и инструментальные особенности тяжелых форм COVID-19 и впервые проанализирована диагностическая значимость основных общепринятых лабораторных маркеров утяжеления инфекции в периферической крови: уровней лейкоцитов, тромбоцитов,

относительного и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, а также уровней прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, активности лактадегидрогеназы (ЛДГ) у больных COVID-19. Определена их низкая чувствительность и специфичность как основных маркеров развития бактериальных осложнений.

Впервые проведена оценка чувствительности и специфичности каждого фактора, определяющего степень тяжести COVID-19. Определен удельный вес основных клинических симптомов инфекции и проведен анализ частоты развития осложнений при тяжелых формах новой коронавирусной инфекции.

Впервые изучен цитокиновый профиль в динамике у больных с тяжелой формой COVID-19 и определена диагностическая значимость каждого исследуемого цитокина, что позволило оптимизировать спектр важных иммунологических показателей для оценки тяжести инфекции. Впервые определены в динамике показатели макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α и MIP-1 β) у больных тяжелой формой COVID-19 и установлено их значения для прогноза летального исхода.

Впервые проведена оценка влияния различных схем лечения на исход болезни.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно-практическая значимость работы заключается в расширении понимания механизмов иммунопатогенеза тяжелых форм COVID-19 с определением значимости каждого из исследуемых цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-10, IP-10, MIP), что позволило оптимизировать диагностическую цитокиновую панель и разработать способ прогноза летального исхода новой коронавирусной инфекции.

На современном методологическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений COVID-19, а использование современных статистических методов (логистической

регрессии и кластерного бустинга) позволило определить факторы риска развития осложненного течения и летального исхода.

ROC-анализ показал, что макрофагальные белки воспаления (MIP-1 α и MIP-1 β) по чувствительности и специфичности превосходят стандартизированные маркеры тяжести и прогрессирования COVID-19 (СРБ, ферритина и ЛДГ).

С использованием методов логистической регрессии и кластерного бустинга определены эффекты различных лекарственных препаратов и их влияние на исход инфекции. Выявлено положительное влияние глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов на исход тяжелых форм COVID-19, показано увеличение риска развития бактериальных осложнений при использовании глюкокортикоидов без антицитокиновой терапии.

Достоверность полученных соискателем результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, длительным сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению адекватных современных методов исследований и статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Достоверность полученных соискателем результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах исследования: разработка дизайна исследования, выборка группы сравнения и группы наблюдения в соответствии с критериями включения. Автором

лично собраны данные о физикальном состоянии пациентов, осуществлен сбор материалов для проведения лабораторных исследований, лично автором определены уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), создана база данных. Автор лично осуществлял поиск и анализ литературы по теме диссертационного исследования. Самостоятельно выполнены обобщение, анализ и оценка полученных результатов исследования с их последующей статистической обработкой, публикацией в открытой печати и оформлением диссертации, и сформулированы научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Гришаевой А.А. «Клинико-иммунологическая характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19», соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации; получен патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19» (№ 278048 регистрация от 30.09.2022); опубликованы монография «COVID-19: Научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации» под редакцией д.м.н., профессора Поповой А.Ю. и учебно-методическое пособие для врачей «Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах».

Основные положения диссертации полностью отражены в опубликованных работах.

Автореферат оформлен согласно существующим требованиям, его содержание соответствует основным положениям работы.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Гришаевой А.А. рекомендуется использовать для ведения больных новой коронавирусной инфекцией, что позволит оптимизировать лечебные и профилактические мероприятия в условиях стационара.

Выводы и практические рекомендации включены в учебно-методические пособия и программы обучения врачей инфекционистов и эпидемиологов в образовательном центре ЦНИИЭ и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Принципиальных замечаний, снижающих научно-практическую ценность диссертации, нет.

Заключение

Диссертация Гришаевой Антонины Алексеевны «Клинико-иммунологическая характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по анализу влияния различных факторов на течение и исход новой коронавирусной инфекции, что имеет существенное научно-практическое значение для инфекционной патологии.

Работа Гришаевой Антонины Алексеевны по актуальности, уровню и объему проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с редакциями от 01.10.2018

г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ, доктором медицинских наук, профессором Никифоровым Владимиром Владимировичем.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дата: 23 января 2023 года, Протокол № 3.


Заведующий кафедрой
инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ
д.м.н., профессор

Никифоров В.В.

Подпись д.м.н., профессора В.В. Никифорова подтверждаю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Мин
К.м.н., доцент



 О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. 8-(495)434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru, <http://www.rsmu.ru>