

УТВЕРЖДАЮ  
Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН  
А.А. Костин

20 18 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Лизинфельд Ирины Александровны на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

#### Актуальность диссертационной темы

Распространение пандемии COVID-19 является причиной роста смертности, особенно среди населения с коморбидными заболеваниями. Вирус SARS-CoV-2 эволюционирует, в связи с этим особенности клинического течения COVID-19 и его осложнений продолжают активно изучаться.

Одно из многочисленных научных направлений исследования COVID-19 ориентировано на выявление предикторов тяжелого течения болезни и понимания влияния коморбидной патологии на динамику заболевания. Для выявления лиц с повышенным риском развития тяжелого течения болезни, основываясь на клинических, эпидемиологических и лабораторных данных, были предложены различные методы оценки. Тем не менее, точность и прогностическая ценность большинства разработанных методов прогноза

пока еще недостаточно высоки. Известно, что ранее имевшиеся коморбидные заболевания у пациента, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет I и II типа, патологическое ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек и легких связаны с большей тяжестью и частотой летальных исходов от COVID-19. Недостаточно изучены данные о влиянии конкретного коморбидного заболевания на течение болезни в определенные возрастные периоды.

Немалый интерес представляет быстрое определение у пациентов, имеющих коморбидные заболевания, факторов высокого риска летального исхода от COVID-19 для проведения своевременной медицинской сортировки больных, планирования распределения человеческих и материально-технических ресурсов. В связи с этим выявление пациентов с повышенным риском тяжелого течения или смерти от COVID-19 является приоритетной областью изучения для здравоохранения.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Лизинфельд Ирины Александровны, посвящена изучению оптимизации прогнозирования риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией на основе анализа клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных особенностей болезни, является весьма своевременной и актуальной.

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

Научная новизна представленной работы, определяется тем, что впервые на популяционном уровне в период первого эпидемического подъема COVID-19 установлены неизвестные ранее клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у пациентов разных возрастов. Автором показана взаимосвязь возраста пациентов, тяжести болезни и наличия коморбидной патологии.

На уровне популяции дана характеристика коморбидной патологии при COVID-19: показано превалирование болезней органов дыхания при легкой

форме, заболеваний сердечно-сосудистой системы – при среднетяжелой и тяжелой форме, а также более высокий удельный вес эндокринных заболеваний и злокачественных новообразований при тяжелой форме инфекции.

Несомненной новизной обладает и вопрос о значимости отдельных клинических симптомов и коморбидных заболеваний в прогнозе неблагоприятного течения COVID-19 на уровне популяции.

Диссертантом наглядно продемонстрирован комплексный подход к оценке основных клинических, лабораторных и инструментальных данных, который позволил выявить значимые коморбидные заболевания, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 у больных.

### **Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации**

Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы. Методы исследования, представленные в работе, информативны и соответствуют поставленным целям и задачам. Достоверность полученных результатов достигнута репрезентативностью групп пациентов, включенных в исследование, и достаточным объемом выборки. В диссертационной работе Лизинфельд И.А. для выполнения первого этапа было проанализировано 74 314 пациента из базы данных мониторинга Роспотребнадзора по форме №970 (информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию), на втором этапе - 447 медицинских карт стационарных больных (Форма 003/у) с коморбидной патологией, которые получали стационарное лечение в лечебных учреждениях города Москвы.

Высокий методологический уровень и комплексный подход к решению поставленных задач позволили автору успешно реализовать цель и поставленные задачи диссертационного исследования.

Выводы сделаны на основании глубокого анализа литературных данных и результатов собственных исследований, обработанных с использованием современных методов статистического анализа.

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

Научная ценность проведенного исследования заключается в разработанной новой концепции системного подхода к оценке значимости различной коморбидной патологии в прогнозировании вероятности неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных.

Практическая значимость представленной диссертационной работы заключается в комплексном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных, разработке и апробации в реальной клинической практики модели прогноза неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, имеющих коморбидную патологию. Предложен онлайн калькулятор для определения вероятности неблагоприятного исхода.

Немаловажна для практики продемонстрированная автором прогностическая модель вероятности неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 у больных с коморбидной патологией, включающая антропометрические параметры, анамнестические и клинические данные, позволяет на основе установленных предикторов с использованием предложенного онлайн калькулятора рассчитать риск неблагоприятного течения.

Предложенные автором пациентоориентированные подходы не только дадут возможность снизить частоту неблагоприятного течения и исхода COVID-19, но и опосредованно обеспечат рациональное использование лекарственных средств и повысят качество медицинской помощи.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнено планирование исследования, анализ литературы по теме диссертации, клиническое обследование больных в динамике заболевания, анализ клинико-лабораторных данных и

формирование общей базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций, написание статей и тезисов для публикации основных результатов диссертации.

### **Публикации и выступления по теме диссертации**

Основные результаты исследования представлены в 22 публикациях, 6 из которых в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых ВАК научных изданий. Публикации полностью соответствуют содержанию диссертации. Материалы работы доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных конгрессах и научно-практических конференциях по инфекционным болезням. Оформлена заявка на изобретение (№ 2022117132 от 24.06.2022).

### **Содержание диссертации**

Объем и структура работы принципиальных замечаний не вызывают. Диссертационная работа представляет собой законченный труд объемом 157 страниц машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 239 источников, из них 43 - отечественных и 196 - зарубежных. Работа иллюстрирована 6 клиническими случаями, 21 рисунком и 16 таблицами.

Обзор литературы посвящен анализу имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов по вопросу новой коронавирусной инфекции. Отдельное внимание уделено клиническим, лабораторно-инструментальным особенностям течения COVID-19. Наряду с этим освещен вопрос по предикторам неблагоприятного течения и исхода COVID-19.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, приведена подробная клиническая характеристика исследуемых групп на обоих этапах

исследования, критерии включения/исключения. Подробно описаны методы статистического анализа.

В третьей главе дана клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 на популяционном уровне. Влияние коморбидной патологии на тяжесть течения болезни и возраст пациентов. Выявлено что в период первого эпидемического подъема наличие коморбидной патологии приводило к увеличению среднетяжелых и тяжелых форм болезни вне зависимости от возраста. Частота госпитализаций у больных с коморбидной патологией была значимо выше по сравнению с пациентами без таковой. Частота регистрации коморбидной патологии зависела от возраста пациента и формы заболевания. В целом в популяции преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы.

Четвертая глава посвящена поиску предикторов неблагоприятного течения COVID-19 на популяционном уровне и построению прогностической модели. Оценка шансов показала, что вероятность неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией увеличивается при наличии таких значимых предикторов как эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов дыхания, тахипноэ, повышение температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , обращение за медицинской помощью позже 4-го дня болезни, мужской пол, а также при увеличении возраста на 1 год, начиная с 18 лет. Была получена и апробирована математическая модель вероятности неблагоприятного течения заболевания, характеризующаяся высокой чувствительностью и специфичностью.

В пятой главе представлены клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на этапе стационарной помощи. Было установлено, что у больных COVID-19 с коморбидной патологией с неблагоприятным исходом, значимо чаще при поступлении в стационар регистрировали: тахипноэ и боль в грудной клетке, объем поражения ткани легких на компьютерной томограмме на уровне КТ-3 и КТ-4. При поступлении в

стационар у выздоровевших больных COVID-19 с коморбидной патологией статистически значимо чаще выявляли головную боль, заложенность, потерю обоняния, меньший объем поражения легких (КТ-1 и КТ-2). Доказан риск развития неблагоприятного исхода у больных: с хронической болезнью почек, хроническими болезнями нижних отделов дыхательных путей, ожирением II степени и выше, злокачественными новообразованиями, артериальной гипертензией, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, гипотиреозом, сахарным диабетом I и II типа.

Шестая глава посвящена поиску предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией и построению прогностической модели. Была разработана модель прогноза вероятности неблагоприятного прогноза больных COVID-19 с коморбидной патологией. В основу модели положена совокупность объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей конкретного пациента на момент поступления в стационар: возраст, ЧСС, абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, С-реактивный белок, Д-димер, SpO<sub>2</sub>, частота дыхательных движений, степень поражения легких по данным компьютерной томографии и день болезни на момент госпитализации.

В заключении автор резюмирует результаты своего исследования с точки зрения изученной литературы по теме. Полученные диссертантом данные систематизированы в 9 выводах, которые базируются на фактически полученном материале и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации сформулированы конкретно, содержат ценную информацию и имеют важное практическое значение для инфекционных болезней, в частности, в отношении прогнозирования неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями, комплексной оценки роли значимости различной коморбидной патологии в прогнозировании вероятности неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных.

Содержание представленных материалов свидетельствует о полной завершенности выполненной диссертационной работы.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации Лизинфельд Ирины Александровны на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода» соответствуют паспорту специальности 3.1.22- Инфекционные болезни, как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека.

### **Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации**

Работа изложена в логичной последовательности, материал хорошо систематизирован и иллюстрирован. Цель и задачи четко сформулированы. Адекватный объем выборки, использование современных клинических, общепринятых лабораторных методов, адекватный статистический анализ позволили автору получить достоверные результаты, выводы и сформулировать ценные практические рекомендации. Текст диссертации написан грамотно и аккуратно оформлен.

Содержание и структура автореферата полностью отражают основные материалы и положения диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Диссертационная работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет. Вопрос диссертанту:

1. Согласно каким критериям, вы раздели группы по тяжести течения болезни? Дайте ссылку на методический документ.



## Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертационной работе

Результаты диссертационного исследования Лизинфельд И.А. могут быть использованы в научных исследованиях применительно к другим острым инфекционным заболеваниям для определения предикторов неблагоприятного течения и исхода заболевания и построения на этой основе прогностических моделей, в условиях реальной клинической практики инфекционных стационаров для принятия решения о дальнейшей тактике ведения и лечения больных COVID-19. Основные результаты могут быть использованы также и в учебном процессе на профильных кафедрах медицинских ВУЗов при подготовке специалистов на последипломном этапе обучения.

### Заключение

Таким образом, диссертация Лизинфельд Ирины Александровны на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода», выполненная под руководством д.м.н., профессора Пшеничной Натальи Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - оптимизация прогнозирования риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией на основе анализа клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных особенностей болезни, что имеет важное значение для инфекционных болезней.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N

1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Лизинфельд И.А. достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, Бургасовой Ольгой Александровной, обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 0300-14-04/6 от 14.01.2023 года.

*Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 64.1.010.01.*

Отзыв составили:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
доктор медицинских наук  
(3.1.22 – Инфекционные болезни),  
профессор

Директор Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов», доктор медицинских наук

Бургасова  
Ольга Александровна  
Брамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Лизинфельд Ирины Александровны на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.