

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Умбетовой Карины Туракбаевны на диссертационную работу Лизинфельд Ирины Александровны «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22- Инфекционные болезни

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений, так как несмотря на большое количество научных работ, посвященных COVID-19 с момента возникновения вируса SARS-CoV2, многие вопросы так и не изучены до конца. Эта инфекция остается серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире. COVID-19 нередко протекает в тяжелой форме у пациентов с коморбидной патологией, особенно в старших возрастных группах. Перед врачами при проведении диагностики стоит задача в короткие сроки оценить комплекс анамнестических данных и клинических симптомов пациента и принять решение о необходимости госпитализации. Между тем предикторы, указывающие на неблагоприятное течение заболевания у этих пациентов, изучены недостаточно. Одной из проблем на сегодняшний день остается также оценка прогноза неблагоприятного исхода. Использование его точных предикторов необходимо для персонализированного ведения пациентов с COVID-19, а также принятия решения о выборе тактики лечения в условиях ограниченных ресурсов в начальный период пандемии.

В связи с этим диссертационная работа Лизинфельд И.А., посвященная 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 актуальной и востребованной для медицинской науки и практического здравоохранения. Диссертация выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии

Роспотребнадзора) под руководством доктора медицинских наук, профессора Пшеничной Натальи Юрьевны.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы состоит в том, что впервые определены неизвестные ранее клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у пациентов разных возрастных групп на популяционном уровне: показана взаимосвязь формы тяжести болезни, коморбидной патологии и возраста, дана характеристика коморбидной патологии и определена значимость отдельных клинических симптомов и коморбидных заболеваний в прогнозе неблагоприятного течения больных COVID-19.

Установлены значимые объективные, лабораторные и инструментальные предикторы, а также коморбидные заболевания, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода у больных COVID-19 на уровне стационара.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные соискателем результаты исследования имеют существенное значение для практического здравоохранения и науки.

Впервые на популяционном уровне выполнен анализ коморбидной патологии у больных COVID-19 и определен вклад различных нозологий и клинических симптомов в прогноз неблагоприятного течения этой инфекции. Комплексный подход к оценке основных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволил выявить значимые коморбидные заболевания, а также пороговые значения различных диагностических показателей, совокупность которых свидетельствует о высокой вероятности неблагоприятного исхода у больных COVID-19 с коморбидной патологией на момент поступления в стационар. Практическая ценность диссертационной работы обусловлена определением предикторов неблагоприятного течения заболевания у больных COVID-19 с коморбидной патологией и разработанной прогностической моделью вероятности госпитализации этих пациентов, которая была преобразована в онлайн калькулятор для удобства использования медицинскими работниками на уровне амбулаторного звена. В результате

комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных создана и апробирована в реальной клинической практике прогностическая модель вероятного неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, имеющих коморбидную патологию, предложен онлайн калькулятор для определения вероятности неблагоприятного исхода.

Предложенные практические рекомендации могут быть использованы в лечебно-диагностическом процессе медицинскими работниками и врачами общей практики при сортировке, выборе тактике ведения и лечения больных COVID-19, а также в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете последипломной и дополнительной профессиональной переподготовки врачей инфекционистов.

Результаты работы внедрены в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»; в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения Ростовской области "Специализированная клиническая инфекционная больница "Донской инфекционный центр"; в учебный процесс образовательного центра ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Результаты исследования прошли апробацию на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, всероссийского и регионального. Материалы исследования представлены в 22 научных работах, в том числе – 6 в журналах, рекомендованных ВАК, оформлена заявка на изобретение (№ 2022117132 от 24.06.2022). Публикации по теме диссертации полностью соответствуют содержанию работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22-инфекционные болезни.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель полностью отражает суть исследования. Задачи исследования соответствуют цели. Положения, выносимые на защиту, подробно и логично раскрыты в выводах.

Автором выполнено и представлено исследование, основанное на детальном анализе клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих течение COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией и установлены значимые предикторы неблагоприятного течения и исхода у этих больных на популяционном и стационарном уровнях. На основании выделенных значимых предикторов разработаны прогностические модели вероятности развития неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией.

Объем исследования достаточен. Исследование охватывает период первого эпидемического подъема COVID-19 и состоит из 2-х этапов.

На I этапе изучали клинико-эпидемиологические особенности пациентов с COVID-19 на популяционном уровне у более 437 тысяч пациентов на основе анализа данных формы мониторинга Роспотребнадзора № 970. На основании статистической обработки полученных данных определены предикторы неблагоприятного течения (госпитализации) в когорте пациентов с коморбидной патологией, которые затем были положены в основу прогностической модели. На II этапе определили клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у 447 госпитализированных пациентов в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» и ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ с благоприятным и неблагоприятным исходом на уровне стационара, на основании которых определили предикторы неблагоприятного исхода, положенные в последующем в основу прогностической модели.

Особенно важное значение в диссертационной работе имеет использование современных статистических методов анализа (таблиц сопряженности, однофакторного дисперсионного анализа, бинарной логистической регрессии с построением ROC-кривой, дискриминантного анализа), существенно повышающих достоверность полученных данных. Тщательный анализ обширного фактического материала, полученного при проведении популяционного исследования и большого объема медицинских карт стационарных больных COVID-19, позволил сформулировать логично вытекающие из сути работы предложения, имеющие практическое значение.

Таким образом, в работе представлен адекватный поставленным задачам исследования методологический подход с использованием современных методов исследования и статистического анализа данных, что не вызывает сомнения в достоверности и обоснованности научных положений, выдвигаемых автором, выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад автора включал в себя организацию исследования, разработку протокола исследования, проведение аналитического обзора зарубежной и отечественной литературы; создание базы данных участников исследования в строгом соответствии с первичной медицинской документацией, выполнение статистического анализа полученных результатов; систематизация полученных результатов, подготовка материалов к публикации; формулирование выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, характеристику пациентов и методов исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы, содержащий 239 источников, из них 43 - отечественных и 196 - зарубежных. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 21 рисунком, 6 клиническими случаями.

Диссертация Лизинфельд И.А. имеет завершённый характер, цель работы достигнута, все поставленные автором задачи успешно решены, полученный фактический материал статистически обработан и проанализирован, выводы конкретны, лаконичны и логически вытекают из ее содержания, практические рекомендации четко сформулированы и носят адресный характер.

Диссертация написана хорошим литературным языком и грамотно изложена. Работа хорошо иллюстрирована, в ней присутствует необходимое количество таблиц и рисунков.

Введение полностью открывает актуальность проблемы, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Цель работы лаконична, конкретна, сформулированные задачи соответствуют цели.

Положения, выносимые на защиту, состоят из 4 пунктов.

В главе «Обзор литературы» автором приводятся сведения, отражающие современные представления отечественных и зарубежных исследователей о клинико-эпидемиологической характеристике больных COVID-19, факторах неблагоприятного прогноза. Изученные литературные данные свидетельствуют о достаточной информационной проработке исследования, что позволило автору выделить наиболее проблемные вопросы по теме исследования.

Дизайн главы, описывающей характеристику пациентов и методы исследования, состоит из 2-х этапов, характеристики 2-х групп обследованных пациентов на каждом этапе исследования. Автором подробно изложены используемые в работе методы исследования. Методы статистической обработки аргументированы и адекватны поставленным задачам.

В четырех главах собственных исследований дана клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 на популяционном уровне. Автором определено, что коморбидные заболевания негативно влияют на тяжесть COVID-19, усугубляя течение заболевания по мере увеличения возраста, подчеркнута ведущая роль заболеваний сердечно-сосудистой системы в развитии тяжелого течения инфекции у лиц старше 45-лет и заболеваний органов дыхания у пациентов в более молодом возрасте. Выделены значимые

предикторы, повышающие риск неблагоприятного течения. Установлено, что при обращении за медицинской помощью на 4 день болезни и позже значительно увеличивалось число среднетяжелых форм, а после 5 дня - число тяжелых, как в группе с коморбидной патологией, так и без. В группе госпитализированных пациентов еще на амбулаторном этапе преобладали такие симптомы как: повышение T тела свыше $38,0^{\circ}\text{C}$, кашель, тахипноэ, а в группе тех, кто проходил лечение амбулаторно, чаще наблюдали потерю вкуса, обоняния и заложенность носа. Разработана прогностическая модель позволяющая определить вероятность госпитализации пациентов с COVID-19 на основе данных анамнеза, клиники и коморбидного фона конкретного пациента. Проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных особенностей течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией на уровне стационара. В исследовании установлены особенности течения болезни у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. Автором отмечена определяющая роль конкретной коморбидной патологии (хроническая болезнь почек, хронический бронхит, ожирение II степени и выше, злокачественные новообразования, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гипотиреоз, сахарный диабет I и II типа), повышающей риск неблагоприятного исхода. Установлено, что полиморбидность прогностически более неблагоприятно влияет на течение и исход заболевания, приводя к увеличению числа летальных исходов в сравнении с пациентами с одним коморбидным заболеванием. Разработана модель прогноза вероятности неблагоприятного исхода у больных COVID-19 с коморбидной патологией. В основу модели положена совокупность объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей конкретного пациента на момент поступления в стационар.

В разделе «Обсуждение результатов исследования» представлен сравнительный анализ результатов собственных данных и сведения других исследователей.

По результатам работы сформулированы выводы, которые логично вытекают из полученных автором данных.

Дальнейшая разработка темы перспективна, так как продолжение изучения вопросов прогнозирования неблагоприятного течения и исхода у больных COVID-19 без коморбидной патологии, будет способствовать расширению представлений о факторах прогноза неблагоприятного течения и исхода COVID-19, совершенствованию тактики ведения этих пациентов и повышению качества оказания медицинской помощи.

Качество оформления диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат достаточно полно отображает содержание самой работы.

Работа заслуживает положительной оценки. Замечания имеют в большей степени редакционный характер и не влияют на общую положительную оценку выполненного исследования. В процессе знакомства с работой возникли вопросы уточняющего характера:

1. Какие конкретно коморбидные заболевания органов дыхания вы регистрировали у больных COVID-19? Проводились ли какие-либо исследования, направленные на подтверждение данной патологии, или же вы основывались на данных анамнеза?
2. Были ли у Ваших пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе АКШ, стентирование; принимали ли они статины и антикоагулянты до развития клиники COVID-19 и во время заболевания? Проводилась ли коррекция терапии кардиологом во время заболевания COVID-19?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Лизинфельд Ирины Александровна «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – разработка прогностических моделей неблагоприятного течения и исхода больных коронавирусной инфекцией (COVID-

19) с коморбидной патологией. Полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость для инфекционных болезней и медицинской науки.

Результаты исследования могут быть внедрены в практическую деятельность медицинских работников и врачей, как на уровне оказания амбулаторной помощи, так и стационарной, а также в учебный процесс кафедр инфекционных болезней. По своей актуальности, новизне проведенных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Лизинфельд И.А. полностью соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22- Инфекционные болезни.

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

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеч
Минздрава России

. Умбетова

«Подпись» Умбетовой К. Т. завер
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «
имени И.М. Сеченова» Минздрав
Министр профессор
МГМУ



. Воскресенская

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
телефон: 8(499)248-53-83
e-mail: umbetova_k_t@staff.sechenov.ru