

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Городина Владимира Николаевича
на диссертационную работу 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 выполненной диссертационной работы

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) продолжает оставаться актуальной проблемой в мире и в Российской Федерации. Наряду с типичными респираторными проявлениями COVID-19 нередко может протекать с развитием тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, а также явлением полиорганной недостаточности.

На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза инфекции, а также значительно оптимизированы подходы к лекарственной терапии. Вместе с тем, заболеваемость продолжает носить волновой характер с периодами подъема, а также сохраняется риск развития тяжелых форм и осложнений инфекции. Важное значение при НКИ имеет определение маркеров и предикторов тяжести течения инфекционного процесса и исходов заболевания.

Известно, что одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 является гиперцитокинемия, однако на сегодняшний день практически отсутствуют работы по расширенному анализу цитокинового статуса при различных клинических формах инфекции, а также отсутствуют данные об значимых уровнях повышения цитокинов в отдельных группах. Имеются сведения о возможной прогностической значимости ИЛ-6 в оценке тяжести течения новой коронавирусной инфекции, но отсутствуют данные о весомерности различных уровней данного цитокина.

С учетом вышеизложенного, диссертационная работа Гришаевой А.А., посвященная познанию звеньев иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекций на основании изучения клинико-иммунологических особенностей и

сравнительной оценки влияния различных факторов на исход инфекции является актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертационной работы заключается в расширении сведений о патогенетической роли и значимости цитокинов в клинике новой коронавирусной инфекции.

Автором дана характеристика тяжелых форм НКИ, представлена частота и структура осложнений, а также определены факторы риска развития летального исхода.

Выявлены особенности цитокинового статуса больных COVID-19, что позволяет расширить представления об особенностях клинического течения и иммунопатогенеза COVID-19. Впервые исследован широкий набор цитокинов и хемокинов и оценена их диагностическая значимость у больных тяжелой формой НКИ.

В своей работе Гришаева А.А. оценивает чувствительность и специфичность основных общеизвестных маркеров тяжести НКИ. С учетом вышеизложенного, предложены новые прогностические критерии тяжести и летального исхода COVID-19. Впервые показано, что повышение уровней макрофагальных белков воспаления может служить маркером неблагоприятного исхода инфекции.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертантом на современном методическом уровне представлена характеристика тяжелых форм COVID-19 и структура развившихся осложнений инфекции с клинико-лабораторными и инструментальными данными. С использованием современных методов статистического анализа проанализировано влияние осложнений на исход инфекции.

Автором исследован широкий спектр цитокинов и хемокинов и разработан способ прогноза летального исхода новой коронавирусной инфекции. Получены ранее неизвестные данные о динамике цитокинового профиля и определены иммунологические особенности тяжелых форм у

больных НКИ, в том числе первые установлено значение макрофагальных белков воспаления как прогностических критериев исхода инфекции, что может иметь важное прогностическое значение для практического здравоохранения.

Дана оценка влияния используемых в практическом здравоохранении лекарственных препаратов, проанализировано их влияние на исход НКИ с использованием методов логистической регрессии и кластерного бустинга. Оценено влияние используемых в терапии COVID-19 препаратов с иммуносупрессивным действием, показано их влияние на развитие бактериальных осложнений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертационная работа построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, три главы собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами, 47 рисунками. Указатель цитируемой литературы содержит 284 источника, из них 273 зарубежных авторов.

Структура и содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате и полностью соответствуют теме диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью отвечают существующим требованиям.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, цель и задачи исследования, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современные представления о иммунопатогенезе НКИ. В данном разделе диссертации автор анализирует общепринятые маркеры тяжести и течения инфекции, излагаются вопросы неэффективности части общепринятых маркеров.

В главе «**Материалы и методы**» приведен дизайн исследования, в котором представлена материально-техническая база, где проводилось исследование, а также дана общая характеристика пациентов, приведен перечень используемых методов статистической обработки данных.

Третья глава посвящена описанию клинико-лабораторных и инструментальных изменений у больных тяжелой формой COVID-19. Представлена клиническая характеристика инфекции с описанием характерных симптомов и осложнений инфекции, что позволило показать разнообразие вариантов течения НКИ. При анализе лабораторных параметров показано диагностическая несостоятельность основных общепринятых маркеров утяжеления инфекции (СРБ, ЛДГ, ферритин, уровни лейкоцитов и тромбоцитов). Изучен широкий спектр цитокинов, описаны значимые изменения их уровней у больных как тяжелой, так и среднетяжёлой формой НКИ.

Четвертая глава диссертации посвящена поиску прогностических маркеров летального исхода COVID-19. Определен вклад развившихся осложнений в исход инфекции. Проанализированы общепринятые прогностические маркеры воспаления, особое внимание автор уделяет наиболее значимым изменениям в цитокиновом статусе, выделяя новый предиктор летального исхода (макрофагальные белки воспаления MIP-1 α и MIP-1 β). Дана оценка влияния использованных в терапии НКИ препаратов патогенетического направления на исход инфекции.

Полученные в ходе работы данные имеют несомненную научную и практическую ценность. На основании проведенных исследований были сформулированы практические рекомендации для ведения больных с тяжелой формой НКИ.

В заключении автор проводит анализ и обсуждение полученных результатов, сравнивая их с доступными данными отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Сформулированные в итоге выводы в полном объеме отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

**Обоснованность, достоверность и объективность полученных
соискателем результатов, выводов и рекомендаций**

Диссертация Гришаевой А.А. базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методологических подходов. Основную группу

составили 200 пациентов с тяжелой формой НКИ, соответствующие критериям включения. Группу сравнения составили 50 пациентов со среднетяжелой формой НКИ, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Используемые автором современные лабораторные и инструментальные методы исследования адекватны поставленной цели и задачам, позволяют сделать научно обоснованные выводы и практические рекомендации. Достоверность полученных результатов подтверждается современными методами статистической обработки данных.

Полученные автором научные результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В работе имеются опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы.

Работа отличается целостностью, завершенностью, соответствием содержания диссертации автореферату, опубликованным научным работам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора в выполнении диссертации и подготовке печатных работ не вызывает сомнений. Автором самостоятельно осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам диссертации: выбор темы, формулировка целей, задач и дизайна исследования, отбор пациентов, заполнение индивидуальных карт пациентов, клиническое обследование пациентов, контроль забора и транспортировки биоматериала в лаборатории, проведение аналитического обзора зарубежной и отечественной литературы; выполнение статистического анализа полученных результатов; систематизация полученных результатов,

формулирование выводов и практических рекомендаций. Подготовлен материал для публикаций.

Опубликованы 19 печатных работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получен патент РФ № 2780748 от 30.09.22 «Способ прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19», оформлена монография «COVID-19: Научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации» под редакцией д.м.н., профессора Поповой А.Ю., учебно-методическое пособие для врачей «Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах».

Оценивая работу Гришаева А.А. в целом положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Чем Вы можете объяснить полученные результаты с абсолютно противоположным влиянием препаратов упреждающей биологической терапии (тоцилизумаб и олоклизумаб) на исход НКИ?
2. Связано ли это на Ваш взгляд с разными сроками назначения препаратов, и/или комбинацией с другими средствами этиопатогенетической терапии?

Заключение

Диссертация Гришаевой Антонины Алексеевны «Клинико-иммунологическая характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19», 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 задачи по оптимизации диагностических подходов к новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у больных тяжелой формой, что имеет существенное значение для изучения инфекционных болезней.

По актуальности темы, уровню выполнения и научно-практической ценности полученных результатов диссертация Гришаевой А.А. полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842

от 24 сентября 2013 г. (с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Гришаева Антонина Алексеевна – заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен 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:

Заведующий кафедрой инфекционных
болезней и эпидемиологии ФГК и П
ФГБОУ ВО "КубГМУ" Минздрава
д.м.н., профессор



В.Н. Городин

Подпись д.м.н., профессора В.Н. Городина заверяю:

ЗАВЕРЯЮ:
д.т. по кадрам
Минздрава России
И. Саржанкина
20 г.

Заведение

ий

Федеральное государственное бюджетное
высшего образования «Кубанский госуниверситет» Министерства здравоохранения
и Российской Федерации
350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4
Тел.: (861) 268-36-84
e-mail: vgorodin@mail.ru