

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Петрова Владимира Александровича
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 COVID-19 более 3-х лет остается одной из самых распространенных инфекций в нашей стране и в мире в целом. Ее актуальность объясняется не только повсеместным распространением, но и частым развитием осложнений, которые могут приводить к неблагоприятным исходам и значительному экономическому ущербу.

Особую значимость имеет развитие тяжелых форм инфекции, характеризующееся широким спектром патогенетических и иммунологических нарушений.

COVID-19, несомненно, является междисциплинарной проблемой, требующей оптимизации подходов к диагностическим и лечебно-профилактическим мероприятиям и научно обоснованному выбору противовирусных препаратов и препаратов с противовоспалительным эффектом.

В рассматриваемой диссертационной работе Гришаевой А.А., целью которой является выявление клинико-иммунологических особенностей тяжелых форм COVID-19 и определение предикторов неблагоприятного исхода, своевременно рассмотрены актуальные вопросы новой коронавирусной инфекции и последовательно решены важные задачи.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертантом на современном методическом уровне изучена характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, частота развития осложнений и иммунологические особенности инфекции; полученные результаты расширяют наши представления об особенностях клинического течения COVID-19.

Впервые установлена диагностическая значимость основных общепринятых лабораторных маркеров периферической крови: уровней лейкоцитов, тромбоцитов, относительного и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, а также прокальцитонина, СРБ, ферритина, активности ЛДГ у больных COVID-19

Впервые установлены нарушения в цитокиновом и интерфероновом статусах у больных тяжелой формой НКИ и определены диагностически значимые цитокины.

Выявлена значимость макрофагальных белков воспаления для прогноза исходов инфекции.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты комплексного и расширенного исследования актуализируют знания об иммунопатогенезе тяжелых форм COVID-19. Определена значимость уровней IL-6, IL-10, IP-10 и макрофагальных белков воспаления, что позволило оптимизировать диагностическую цитокиновую панель и разработать способ прогноза летального исхода новой коронавирусной инфекции.

ROC-анализ показал, что макрофагальные белки воспаления по чувствительности и специфичности превосходят стандартизированные маркеры тяжести и прогрессирования течения COVID-19 (такие показатели, как уровни СРБ, ферритина и активность ЛДГ).

На основании сравнительной оценки различных схем терапии COVID-19 с использованием методов логистической регрессии и кластерного бустинга определены эффекты различных препаратов и их влияние на исход заболевания. 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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертационная работа выполнена по традиционному плану, 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.

Во **введении** показана значимость проблемы COVID-19, в полном объеме обоснована актуальность исследования, сформулированы его цель и задачи, результаты решения которых, диссертант представил в соответствующих главах. Определены 7 положений, выносимых на защиту.

Обзор литературы посвящен анализу имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов по современному состоянию проблемы новой коронавирусной инфекции. Отдельное внимание уделено современным представлениям об иммунопатогенезе COVID-19 и методах лабораторной диагностики. Наряду с этим освещены современные подходы к лечению COVID-19.

В главе **«Материалы и методы»** представлен дизайн исследования, дана общая характеристика групп наблюдений, критерии включения и исключения в исследование, использованные методы лабораторного обследования. Подробно описаны методы статистической обработки.

Третья глава посвящена описанию клинико-лабораторной характеристики больных новой коронавируной инфекцией. Проанализирована диагностическая значимость основных общепринятых маркеров тяжести и прогрессирования инфекции. Представлены результаты изучения состояния цитокинового статуса у больных тяжелой формой НКИ, обнаружен дефицит выработки интерферонов у больных COVID-19, а также повышение IL-6, IL-10, IP-10 и макрофагальных белков воспаления.

В четвертой главе проведена оценка прогностической значимости основных лабораторных показателей как маркеров летального исхода. Определен вклад развившихся осложнений в исход инфекции. Выявлены наиболее значимые изменения в цитокиновом статусе у больных тяжелой формой НКИ. Проанализировано влияние терапии 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 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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом проведенных исследований, адекватностью методологических подходов, а также применением современных методов статистической обработки результатов. В работе использованы современные методы клинических, лабораторных исследований. Достоверность полученных результатов достигнута репрезентативностью групп пациентов, включенных в исследование, и

достаточным объемом выборки. Дизайн проводимых исследований отвечает целям и задачам работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования, научно обоснованы, статистически достоверны, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным трудам, отражают суть работы и соответствуют названию, цели и задачам работы.

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

Судя по работе, ее структуре и изложению, участие автора было представлено на всех этапах исследования. Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам диссертации: 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. Опубликовано 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 некоторые уточняющие вопросы:

- 1) В работе у 25 пациентов выявлен тромбоз вен нижних конечностей. Как Вы считаете это явилось проявлением основного заболевания или было связано с анамнестическими данными наличия у пациентов поражения вен нижних конечностей?
- 2) Чем можете объяснить достаточно частое назначение антибактериальной терапии (по Вашим данным у 58% пациентов) в то время, как бактериальные осложнения имели место только у 17% больных тяжелой формой COVID-19? Какие группы антибактериальных препаратов имели большую эффективность при их применении при НКИ?

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 у больных тяжелой формой новой коронавирусной инфекцией COVID-19, 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 Научно-образовательным отделом
МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
заведующий кафедрой инфекционных болезней,
общественного здоровья и здравоохранения
ИАТЭ НИЯУ МИФИ,
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Петров

Подпись руки профессора Петрова Р

а Александровича заверяю:

Заведующий ОК МРНЦ им. А
филиала ФГБУ «НМИЦ рад.



О.В. Ильина

Адрес: 249031, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
Телефон: 8(961) 121-26-70
e-mail: vapetrov1959@mail.ru