

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лещенко Игоря Викторовича, профессора кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Крюковой Надежды Олеговны «Состояние мукозального иммунитета респираторной системы у медицинских работников, перенесших COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.29. Пульмонология и 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертации

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) длилась на протяжении более трех лет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения на сентябрь 2023 года в Российской Федерации зарегистрировано более 22 миллионов подтвержденных случаев заболевания, из которых около 400 тыс. завершились летальным исходом, составляя 1,8% летальности.

Долгосрочные изменения респираторной патологии и клинических проявлений постковидного синдрома ставят новые вызовы перед медицинским научным сообществом. Возникли предпосылки для формирования диспансерных групп и разработки реабилитационных программ для лиц, перенесших COVID-19. Особо уязвимой группой риска заболевания новой коронавирусной инфекцией и развития постковидного синдрома являются медицинские работники, осуществляющие деятельность в условиях высокой вирусной нагрузки.

По прошествии более 3-х лет со времени начала пандемии НКИ созданы реабилитационные программы ведения больных с постковидным синдромом, сопровождающийся нередко мультиорганным поражением различных систем организма. Вместе с тем, остаются открытыми вопросы влияния вируса

SARS-CoV-2 на врожденные и приобретенные механизмы защиты мукозального иммунитета в постковидном периоде. Актуальным является, на фоне закончившейся пандемии НКИ, иные возбудители респираторных вирусных и бактериальных инфекций на фоне широкой, часто, необоснованной распространенности назначения антибиотиков в период НКИ. В связи с этим, актуальность приобретают исследования, посвященные изучению местного (мукозального) иммунитета дыхательных путей, разработке подходов по неспецифической профилактике декретированных групп и иммунореабилитации переболевших лиц. Тема и содержание диссертационной работы является актуальной, как для фундаментальной, так и практической медицинской науки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Крюковой Надежды Олеговны представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения работы автор изучил широкий диапазон литературных данных, посвященных исследованию мукозального иммунитета респираторной системы, иммунологическим аспектам течения новой коронавирусной инфекции как в остром, так и в отдаленном постинфекционном периоде, современным методам иммунореабилитации и неспецифической профилактики в условиях пандемии. Квалифицированный анализ достаточно обширного литературного материала обеспечил глубокую аргументированность научных результатов проведенного исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках. Их обоснованность определяется высоким методическим уровнем работы, тщательным отбором пациентов и достаточным объемом материала исследования. Полученные в работе результаты соответствуют исходной цели и задачам исследования. Статистическая обработка

данных проведена в соответствии с общепринятыми современными методами статистического анализа.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Крюковой Надежды Олеговны изучены некоторые показатели врожденного и адаптивного иммунитета разных локусов респираторного тракта, а также фагоцитарной активности клеток крови у медицинских работников, перенесших COVID-19, в отдаленном периоде (3 и более месяцев). В первой части собственных исследований автором установлены функциональные изменения иммунного ответа слизистых оболочек дыхательных путей и клеточных системных механизмов врожденного иммунного ответа, а именно: снижение противомикробной защиты верхних дыхательных путей, снижение резерва бактерицидной активности крови, повышение продукции активных форм кислорода лейкоцитами. Получена корреляционная взаимосвязь между тяжестью перенесенной инфекции и иммунными нарушениями.

Во второй части исследования диссертантом изучается влияние применения мукозальной терапевтической вакцины на основе бактериальных лизатов на заболеваемость медицинских работников респираторными инфекциями в течение года после вакцинации: ранее перенесших COVID-19 - с целью иммунореабилитации и неболевших COVID-19 – с целью иммунопрофилактики в условиях продолжающейся пандемии.

Отдельное внимание в работе уделяется оценке симптомов постковидного синдрома в группах медицинских работников, использованы шкалы одышки и качества жизни (язык одышки, mMRC, FAS, SF-36), проведены некоторые функциональные методы, выявлен высокий процент работников здравоохранения, имеющих проявления постковидного синдрома спустя 3 и

более месяцев после перенесенной инфекции, использованы современные критерии оценки данного состояния.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Применение методов иммунокоррекции с применением бактериальных лизатов у переболевших COVID-19 достоверно показало профилактическую ценность «мукозальной вакцинации» в виде снижения частоты и тяжести течения ОРВИ в течение года после окончания курса приема препарата. Отсутствие похожего эффекта в группах неболевших доказывает иммуномодулирующее действие бактериальных лизатов на иммунный ответ.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 127 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 3 главы, отражающих результаты и обсуждения собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель содержит 33 отечественных и 128 зарубежных источников, всего – 161 источник. Работа проиллюстрирована 5 рисунками и содержит 27 таблиц.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулирована цель и поставлены основные задачи исследования. Четко представлены научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор литературы, который отражает современные представления о мукозальном иммунитете респираторной системы, по-

казана роль компонентов мукозальной защиты при новой коронавирусной инфекции, представлены данные о влиянии перенесенного заболевания на некоторые иммунологические параметры. Обоснована терапевтическая концепция применения бактериальных лизатов с позиции как иммунопрофилактики, так и реабилитации переболевших лиц.

Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает осведомленность автора по различным направлениям исследуемой проблемы, и привлекает внимание глубиной и полнотой раскрытия такой темы как мукозальный иммунитет дыхательных путей, основных входных ворот для инфекционных патогенов, в период пандемии COVID-19. Показано, что данная проблема по-прежнему является недостаточно изученной.

Автор проводит исследование последствий перенесенного заболевания на общесоматическое состояние медицинских работников в зависимости от тяжести перенесенной инфекции, а также показателей гуморальной и клеточной защиты дыхательных путей, используя современные методы иммунодиагностики. Особое внимание уделяет анализу частоты заболеваемости острыми респираторными инфекциями переболевших лиц, включая повторные случаи заражения SARS-CoV-2.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, их характеристики и описание методов статистического анализа. Тщательно отобраны критерии включения и невключения в исследование. Первая часть – это этапы и дизайны исследования. Автор обследовал медицинских работников, перенесших COVID-19 в тяжелой, среднетяжелой и легкой/бессимптомной формах заболевания и ранее не болевших новой коронавирусной инфекцией.

Особый интерес представляет исследование влияния COVID-19 на состояние мукозального иммунитета респираторной системы, учитывая уже известные научные данные об избыточной активации как врожденных, так и приобретенных механизмов иммунной защиты в остром периоде инфекции,

в первую очередь, при тяжелых формах заболевания с развитием «цитокинового шторма» и избыточной макрофагально-лимфогистиоцитарных реакции.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и их обсуждению. Дано детальное описание клинического состояния лиц, перенесших COVID-19 в зависимости от тяжести перенесенного заболевания. В группах тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19 при постковидном синдроме отмечено статистически значимое повышение уровней sIgA и IgG в некоторых локусах дыхательных путей. При динамическом наблюдении установлено, что при отсутствии дополнительных терапевтических вмешательств данные показатели снижаются в течение последующих 90 дней. В группе тяжелого течения COVID-19 выявлялось снижение фагоцитарных индексов гранулоцитов и макрофагов слюны в сравнении с не болевшими, а также повышение продукции активных форм кислорода нейтрофилами и уменьшение показателей резерва бактерицидной активности крови в сравнении с не переносившими COVID-19. В постковидном периоде назначение иммунокорректирующего препарата на основе бактериальных лизатов привело к статистически значимому уменьшению количества респираторных инфекций в течение 6 месяцев и их тяжести за период 12 месяцев. В группе, перенесших COVID-19, отмечалось стойкое сохранение высоких значений sIgA в слизистой ротоглотки по сравнению с контрольной группой и увеличение фагоцитарного индекса макрофагов слюны на 90-й день исследования. У не болевших COVID-19 медицинских работников применение препарата на основе бактериальных лизатов с профилактической целью привело к значимому уменьшению количества ОРВИ и их тяжести в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с группой контроля. Определено усиление фагоцитарной активности моноцитов крови и лейкоцитов слюны на 90-й день исследования.

В каждом разделе автор подробно описывает, проводит глубокий анализ и оценивает эффективность методов обследования. Выводы и практические рекомендации в диссертационной работе обоснованы, аргументированы

и вытекают из ее содержания. Каждый из них имеет научное обоснование и корреспондирует с представленным материалом. Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из материалов работы и свидетельствуют о достижении её цели.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации. Принципиальных критических замечаний к диссертационной работе Крюковой Н.О. нет. Вместе с тем в процессе знакомства с диссертацией и авторефератом считаю необходимым задать следующий вопрос:

- Какое обоснование лежит в основе применения бактериальных лизатов у не болевших COVID-19 медицинских работников?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Крюковой Надежды Олеговны «Состояние мукозального иммунитета респираторной системы у медицинских работников, перенесших COVID-19», выполненная под руководством д.м.н., профессора Барановой Ирины Александровны и члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Костинова Михаила Петровича представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., №415 от 18.03.2023г., №1786 от 26.10.2023г.), а сам автор достоин присуждения иско-

мой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор (3.1.29. Пульмонология)

Лещенко И.В.

«15» 02 2024 г.

Подпись профессора Лещенко Игоря Викторовича заверяю:

Начальник управления кадровой политики

и правового обеспечения ФГБОУ ВО

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поляк Н.А.



«15» 02 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: Россия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Телефон: +7 (343) 214-87-99

Сайт: <https://usma.ru/>