

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора
кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии
Климовой Елены Анатольевны о диссертационной работе
Алиевой Сауле Абусофияновны на тему « Клинические, лабораторные и
генетические предикторы тяжести течения COVID-19 у
госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью
печени» представленную на соискание степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Алиевой Сауле Абусофияновны посвящена актуальной проблеме медицины на современном этапе – клиническим особенностям течения COVID-19 - инфекции госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Прошедшая пандемия COVID-19-инфекции активно побуждает специалистов к поиску критериев прогнозирования тяжести ее течения у самых различных пациентов: пациентов с сахарным диабетом, сопутствующими нарушениями функции почек, хроническими заболеваниями органов дыхания, пациентов старшего возраста, пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Одной из наиболее интересных групп пациентов в этой связи явились лица с НАЖБП в связи с широкой распространенностью этого заболевания (считается, что практически треть всего взрослого населения России имеет эту патологию), достаточно высоким циррозогенным потенциалом и возможностью развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

При этом, совершенно очевидно, что распространенность НАЖБП в последние годы неуклонно растет во все мире, в том числе растет частота его воспалительного варианта - неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), частота которого составляет 5,7% среди населения планеты, а НАЖБП

занимает второе место по причине трансплантаций печени в мире. Пандемический рост НАЖБП связан с ростом метаболического синдрома среди населения всех возрастов в последние годы. В связи с этим весьма актуальной становится изучение проблемы влияния НАЖБП на течение COVID-19-инфекции: как различные клиничко-морфологичесике стадии НАЖБП влияют на тяжесть инфекционного процесса, какие клинические, морфологические или генетические особенности печеночной патологии связаны с тяжестью течения COVID-19-инфекции. Следует подчеркнуть, что данная проблема начала активно изучаться в медицинском сообществе совсем недавно, при этом, имеющиеся в литературе данные в основном экстраполированы на зарубежную популяцию и зачастую носят весьма противоречивый характер. Вот почему оптимизация клиничко-диагностического подхода к оценке тяжести и рисков у госпитализированных пациентов с COVID-19 и НАЖБП является весьма актуальной научной и практической задачей медицинской науки и практики.

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

Исследование имеет ретроспективно - проспективный дизайн. Автором проведен качественный анализ 415 историй болезни пациентов, имеющих в анамнезе НАЖБП, из которых было отобрано в основную группу 88 пациентов с наличием различных клинических стадий НАЖБП, а в контрольную группу было включено 97 пациентов, не имевших данного заболевания как по данным анализа предшествующей медицинской документации, так и по данным текущего госпитального обследования. Таким образом в исследование было включено 185 пациентов, госпитализированных с COVID-19-инфекцией, что позволило достигнуть статистической обоснованности сравнения групп пациентов. В работе использован комплекс методов клиничко-биохимического и генетического анализа, соответствующий цели исследования и современному состоянию

научных исследований по теме диссертации, статистическая обработка данных проведена автором в соответствии с современными рекомендациями по биомедицинской статистике. Сформулированные цель и задачи исследования полностью соответствуют дизайну работы, а методы исследования корректно и в полном объеме позволяют реализовать поставленные задачи исследования.

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на оценке анализа достаточной выборки пациентов, госпитализированных с COVID-19-инфекцией, а количество пациентов, разделение их на соответствующие репрезентативные группы, использование современных методов статистической обработки делают их весьма достоверными; результаты исследования являются научно обоснованными.

Данное исследование полностью охватывает и отражает основные вопросы поставленной научной проблемы, содержит последовательные методы анализа, в которых отсутствуют противоречия, что соответствует критерию внутреннего единства и взаимосвязанности выводов.

Диссертационная работа Алиевой С.А. подготовлена в рамках ключевых направлений научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Практическая и научная значимость проведенного исследования подтверждается применением его результатов в деятельности городского бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №12 им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного учреждения науки «Российский национальный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, в практической работе многопрофильного стационара НАО МУС города Семей Республики Казахстан и внедрением материалов исследования в практическую работу кафедры госпитальной

терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России , а также в образовательный процесс студентов и ординаторов в НАО МУС г. Семей Республики Казахстан .

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

Научная новизна данной исследовательской работы заключается в том, что впервые была изучена и представлена распространенность НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 – инфекцией. Впервые на примере Российской популяции пациентов дана комплексная оценка клинических, лабораторных и генетических особенностей течения НАЖБП и их взаимосвязь с тяжестью течения инфекционного процесса. Впервые установлены частота встречаемости генетических полиморфизмов PNLPA3 rs738409, IFNL3_rs12979860, TLL-1__rs17047200 у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией с различными клинико – лабораторными вариантами НАЖБП и установлена их связь с тяжестью течения инфекционного процесса. Также установлено, что факторами риска, влияющими на тяжесть течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП были мужской пол, возраст, наличие высокого ИМТ, коморбидные состояния.

Результаты диссертационного исследования научно обосновывают необходимость комплексной оценки клинико-лабораторного и генетического статуса пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19 инфекцией.

Качество написания работы полностью соответствует актуальному уровню знаний по исследуемой проблеме. Материалы, представленные в диссертации, значительно дополняют существующие данные по теме исследования. Изложение имеет четкую логическую структуру, знания представлены грамотно, адекватно и с хорошей стилистикой. Список

литературы отражает современный уровень научных знаний в данной области.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования способствовали расширению и углублению знаний об особенностях течения COVID-19-инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП. Полученные данные позволили автору диссертационной работы на основе проведенных диагностических исследований усовершенствовать подходы к обследованию пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19-инфекцией. Результаты исследования имеют значительное практическое значение, поскольку позволяют прогнозировать тяжесть течения COVID-19-инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП.

Личный вклад диссертанта

Диссертация является самостоятельной научной работой автора и содержит результаты его собственных наблюдений. Тема диссертации была выбрана автором в сотрудничестве с научным руководителем, разработаны дизайн исследования, цели и задачи, а также методический подход к их реализации. Определены основные положения, выносимые на защиту. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку полученных данных. Также им была проведена подготовка докладов и публикаций по теме диссертации. Рукопись диссертации и автореферата написаны лично автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования научно подтверждают необходимость проведения организационных и диагностических мероприятий для активного выявления НАЖБП как независимого фактора, значительно утяжеляющего течение COVID-19-инфекции. Также подчеркивается важность оценки клинико-морфологического варианта НАЖБП (простая жировая дистрофия, НАСГ, ЦП) у пациентов при поступлении в стационар с COVID-19-инфекцией. Необходима также оценка возраста, пола, уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, С-реактивного протеина в

первые сутки госпитализации, степени стеатоза и фиброза печени, индекса массы тела (ИМТ) и индекса коморбидности, а также определение генетического полиморфизма гена PNPLA3, I148M.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 14 научных работах автора, в том числе в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Содержание и оформление диссертации

Материал диссертационного исследования представлен на 106 страницах, включает 22 таблицы, 3 рисунка и 3 диаграммы. Работа выполнена в традиционном формате и состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, главы с результатами и их обсуждением, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и перечня использованных источников, включающего 148 наименований, из которых 15 составляют отечественные работы, а 133 - зарубежные.

При анализе работы отмечается высокий уровень литературного оформления и академический стиль изложения. Результаты изложены ясно и сжато, дополнены иллюстрациями, которые способствуют более точному представлению сути исследования. Материалы собственного исследования показывают внутреннюю согласованность и составляют собой основательную научную работу.

В разделе «Введение» автор излагает общее состояние исследуемой проблемы, выделяет научную новизну и практическую значимость работы, а также формулирует основные положения, выносимые на защиту. В

дополнение к этому, автор обосновывает актуальность проведения своих исследований.

Глава 1 является обзором литературы, в котором автор анализирует существующие исследования по теме диссертации. В этом разделе подробно рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты НАЖБП и COVID-19-инфекции, а также клинические, лабораторные и генетические методы обследования, связанные с особенностями течения инфекционного процесса у пациентов с НАЖБП. Описаны факторы риска и их связь с тяжестью COVID-19-инфекции. В заключение обзора представлено обоснование актуальности темы диссертации, с выделением нерешенных вопросов.

Во Главе 2 изложены материалы и методы исследования, в которых подробно описан дизайн диссертационного исследования, а также дана общая клиническая характеристика пациентов, выбранных для участия в исследовании. Представлены данные о проведенных клинико-лабораторных исследованиях, информация о статистическом анализе, а также методы исследования генетического полиморфизма.

В Главе 3 диссертации автор представляет результаты собственного исследования и их обсуждение. Полученные данные достоверно подтверждают высокую распространенность НАЖБП среди пациентов, госпитализированных с COVID-19-инфекцией. В разделе подробно описана клинико-лабораторная характеристика пациентов при поступлении, а также проведены сравнительные анализы в динамике. Оценены факторы риска у пациентов с НАЖБП, которые имеют значимую связь с тяжестью течения инфекционного процесса. Также представлены данные о распространенности генетического полиморфизма IFNL3_rs12979860, TLL1_rs17047200, PNLPA3_rs738409 и их связи с тяжестью течения COVID-19-инфекции. Хочу отметить отдельно, что данный фрагмент исследования проведен в Российской Федерации впервые.

В заключении автор подводит итоги собственного исследования, анализируя и сопоставляя полученные результаты с данными других исследований, представленных в мировой научной литературе.

Обобщая основные положения исследования, автор сформулировал 7 выводов, которые полностью отражают представленные результаты. Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть эффективно использованы в клинической практике врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов и врачей общей практики. Выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений, поскольку логично следуют из содержания работы.

Принципиальных замечаний к диссертации не имеется. Однако, при анализе диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Какова была доля пациентов в обеих выделенных группах, вакцинированных от COVID-19-инфекции?
2. Какую терапию получали пациенты с НАЖБП по поводу основного заболевания до развития COVID-19-инфекции?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Алиевой Сауле Абусофияновны на тему «Клинические, лабораторные и генетические предикторы тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности «Внутренние болезни», является завершенным квалификационным научным трудом. Работа выполнена под руководством доктора медицинских наук, профессора Игоря Геннадиевича Никитина и содержит новое решение актуальной научной задачи — оптимизации диагностических подходов к госпитализированным пациентам с COVID-19-инфекцией и НАЖБП.

Диссертация Алиевой Сауле Абусофияновны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №

842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в 7 редакции постановлений правительства Российской Федерации №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 01.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Официальный оппонент:

профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет медицины», Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

Климова Елена Анатольевна

Дата «14» мая 2025г.



Подпись д.м.н. профессора Климовой Елены Анатольевны
«Заверяю»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

«Российский университет медицины» Минздрава России

д.м.н., профессор



ВАСЮК. Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

Телефон: +7 (495) 609-67-00

Электронная почта: info@rosunimed.ru