

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., доцент К.Б. Мирзаев

« 22 » _____ 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Алиевой Сауле Абусофияновны на тему:

«Клинические, лабораторные и генетические предикторы тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Алиевой Сауле Абусофияновны посвящено актуальной теме клинической медицины – особенностям течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени в мире. Оно связано с метаболическими расстройствами, такими как ожирение, инсулинорезистентность, диабет 2 типа и дислипидемия. Исследования последних лет показали, что заболевания печени могут повышать риск более тяжелого течения COVID-19. Факторами тяжести течения новой коронавирусной инфекции являются пожилой возраст, мужской пол, высокий индекс массы тела, наличие двух и более сопутствующих заболеваний, включая НАЖБП. В период пандемии COVID-19 были подтверждены высокая восприимчивость, необходимость обязательной

госпитализации и риск неблагоприятных исходов среди пациентов с НАЖБП. Тяжелое течение COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП тесно сопряжено и с генетическим компонентом, который связан с полиморфизмом некоторых генов-кандидатов. Среди них можно отметить гены синтеза интерферонов 3 и 4 (IFNL3/IFNL4), *mer* – протоонкоген тирозин-киназы (MERTK), ген пататин-подобного домена фосфолипазы 3 (PNLPA3), ген толлоид-подобного пептида (TLL-1).

Неалкогольная жировая болезнь печени в сочетании с COVID-19 увеличивает бремя на систему здравоохранения, поскольку такие пациенты требуют более интенсивного лечения и наблюдения. Исследования, которые позволят точнее прогнозировать исход заболевания, могут значительно снизить риски и улучшить эффективность лечения, имеют важное значение для общественного здравоохранения.

Таким образом, тема диссертации С.А. Алиевой является актуальной и практически значимой, поскольку в работе рассматривается комплексный подход к проблеме COVID-19 у пациентов с НАЖБП, что в свою очередь способствует улучшению клинико-диагностических подходов к этой уязвимой группе больных.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений. Работа основывается на значительном клиническом материале - автор обработал и проанализировал 750 медицинских карт стационарных пациентов, госпитализированных по поводу подтвержденной COVID-19 инфекции, среди которых 415 имели в анамнезе НАЖБП. Всего в исследование было включено 185 пациентов.

Проанализирован объективный статус пациентов, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Для расчета оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 инфекцией использована онлайн шкала NEWS2. Клинические и морфологические варианты НАЖБП автор определял с помощью

ультразвукового исследования печени, аппарата фиброскан, в ряде случаев по данным гистологического исследования биоптатов печени. Для расчета индекса коморбидности использовали индекс коморбидности Чарлсона. Для определения полиморфизмов изучаемых генов проводили ПЦР анализ в режиме реального времени.

Диссертация выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Проведен современный статистический анализ по оценке уровней достоверных различий изучаемых показателей. Выводы и практические рекомендации целиком основаны на результатах диссертационной работы, отражают поставленные задачи, научно обоснованы и имеют научно-практическую значимость.

Основные результаты исследования были представлены на ряде крупных медицинских конференций, включая мероприятия международного уровня, что подчеркивает их высокую значимость и актуальность в глобальном научном сообществе.

Таким образом обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы С.А. Алиевой обеспечена достаточной выборкой пациентов, высоким методическим уровнем, а также корректным использованием методов статистической обработки полученных данных.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы С.А. Алиевой подтверждена проведенным анализом полученных данных с применением современных методик статистической обработки, достаточным объемом выборки пациентов и информативностью методов исследования.

Научная новизна диссертационного исследования Алиевой Сауле Абусофияновны заключается в том, что автором впервые изучена распространенность НАЖБП и ее клинических вариантов среди госпитализированных пациентов с COVID-19. В работе проведена всесторонняя оценка клинических, лабораторных и генетических особенностей течения заболевания, а также их взаимосвязь с тяжестью

инфекционного процесса. В ходе диссертационного исследования выявлена частота генетических полиморфизмов PNLPA3 rs738409, IFNL3 rs12979860 и TLL-1 rs17047200 среди госпитализированных пациентов с COVID-19, включая тех, кто страдает от различных клиничко-лабораторных вариантов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), установлена их связь с тяжестью течения инфекции. Кроме того определены факторы риска, влияющие на тяжесть COVID-19 у пациентов с НАЖБП: мужской пол, возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ) и наличие сопутствующих заболеваний.

Значимость для медицинской науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Результаты диссертационного исследования способствуют углублению понимания особенностей течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП. Полученные данные позволили автору работы на основе проведённых диагностических исследований оптимизировать методы обследования пациентов с НАЖБП, госпитализированных по поводу COVID-19. Эти результаты имеют важное практическое значение, так как помогают предсказать тяжесть течения COVID-19 у данной категории пациентов.

Изучение взаимосвязи между особенностями клинического течения, лабораторных показателей и генетических полиморфизмов у пациентов с НАЖБП и тяжестью течения COVID-19, выявление факторов риска тяжелого течения инфекции могут служить перспективой для дальнейших исследований.

Личный вклад диссертанта

Диссертация является самостоятельной научной работой диссертанта и представляет результаты его собственных наблюдений. Автором проведен анализ данных литературы по теме диссертационной работы, выбрана под руководством научного руководителя тема диссертации, разработан дизайн и методология исследования, сформулированы цель и задачи. Самостоятельно осуществлялись: анализ медицинской документации и результатов исследования, сбор клинического материала и его статистическая обработка, подготовка докладов и публикаций по теме диссертации. Лично автором написана рукопись

диссертации и автореферата.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования С.А. Алиевой научно обосновывают необходимость проведения организационных и диагностических мероприятий для своевременного выявления НАЖБП как самостоятельного фактора, значительно ухудшающего течение COVID-19. Также подчеркивается важность учета клинико-морфологической формы НАЖБП (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени) при госпитализации пациента с COVID-19. Кроме того автором доказана необходимость оценки возраста, пола, уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, С-реактивного белка в первые сутки госпитализации, степени стеатоза и фиброза печени, индекса массы тела (ИМТ) и индекса коморбидности, а также анализ генетического полиморфизма гена PNPLA3 I148M.

Практическая и научная значимость проведенного исследования подтверждается его применением в работе ГБУЗ «Клиническая больница №12 им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ имени академика Б.В. Петровского, а также в практической деятельности многопрофильного стационара НАО МУС города Семей Республики Казахстан. Результаты исследования также нашли внедрение в практическую работу кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и в образовательный процесс студентов и ординаторов НАО МУС города Семей Республики Казахстан.

Оценка содержания работы, ее завершенности в целом

Работа С.А. Алиевой соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена по традиционному плану, изложена на 106 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, включающего 148 источников, в том числе 15 отечественных и 133

зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 3 рисунками и 3 диаграммами.

Диссертация имеет четкую структуру и логичное изложение материала, подкрепленное аргументацией. Представленные научные положения и выводы в работе обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты исследования сформулированы в 7 выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования и в полной мере полученным результатам.

Во введении автор обосновывает актуальность, степень разработанности и достоверности, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту. Четко сформулированы цель и задачи исследования.

В введении автор достаточно глубоко раскрыл актуальность, отметив огромное влияние пандемии на мировое здравоохранение. Отмечена роль НАЖБП в контексте COVID-19, приведены статистические данные, которые подчеркивают глобальный характер проблемы. Автор четко сформулировал цель и задачи исследования, отметил научную новизну и практическую значимость исследования, а также сформулировал ключевые положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автор представляет обзор литературы по изучаемой теме, состоящий из 4 разделов и содержит достаточную актуальную научную информацию, которая в свою очередь отражает современное состояние проблемы. Обзор раскрывает эпидемиологические аспекты COVID-19 и НАЖБП. Особое внимание уделено особенностям течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с НАЖБП, также отдельно представлены факторы риска неблагоприятного течения COVID-19. Уделено внимание генетическим факторам риска тяжелого течения заболевания у пациентов с COVID-19 инфекцией. В заключении обзора литературы приводится логичное обоснование темы диссертационного исследования с указанием нерешенных вопросов.

В главе 2, посвященной описанию материала и методов исследования, автором приведен общий обзор групп исследования, критерии включения и исключения в

группы , подробно описаны все этапы и методы диагностики и статистической обработки полученных данных.

В третьей главе диссертации автор излагает результаты проведённого исследования, осуществляет их анализ и обсуждение. Представленные данные убедительно демонстрируют высокую частоту выявления НАЖБП у пациентов, проходивших госпитализацию по поводу COVID-19. В разделе подробно охарактеризованы клинико-лабораторные показатели пациентов на момент поступления, а также проведены сопоставления с результатами, полученными в процессе динамического наблюдения. Особое внимание уделено оценке факторов риска у больных с НАЖБП, оказывающих значительное влияние на выраженность инфекционного процесса. Большой интерес представляют данные по распространённости генетических вариантов IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200 и PNLPA3_rs738409 и их ассоциации с тяжестью течения COVID-19.

В заключении автор подводит итоги проведённого исследования, обобщая полученные результаты и сопоставляя их с данными, представленными в работах других исследователей. Проведённый сравнительный анализ позволяет выявить как совпадения, так и расхождения с существующими научными подходами, что способствует более глубокому пониманию изучаемой проблемы и открывает перспективы для дальнейших исследований в данной области.

Представленная работа является завершённым диссертационным исследованием, обладающим значимой научно-практической ценностью. Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения и результаты, изложенные в диссертации. Работа отличается логичной структурой и последовательной аргументацией. Диссертантом грамотно выстроена композиция исследования, которая дополнена достаточным количеством наглядного материала- таблиц и рисунков, способствующих более лёгкому восприятию информации. Изложение материала отличается ясностью и доступностью, что свидетельствует о высоком уровне владения темой.

Публикации и апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные результаты исследования были представлены на крупных медицинских конференциях, в том числе с международным участием.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) и сотрудников ГБУЗ «Клиническая больница №12 им.В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г.Москвы, Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский национальный центр хирургии им.академика Б.В.Петровского».

Замечания по работе

При общей положительной оценке данной работы необходимо отметить, что имеются отдельные опечатки и стилистические ошибки, которые не носят принципиального характера и не снижают высокую значимость представленной диссертации.

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» является законченной научно- квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Игоря Геннадиевича Никитина, содержащей новое решение актуальной научной задачи- оптимизации клинико-диагностических подходов среди госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и COVID-19 на основании изучения прогностических критериев тяжести течения заболевания.

По своей актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9

Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в актуальной редакции № 1382 от 16.10.2024), а сам автор Алиева Сауле Абусофияновна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 4 от 26 апреля 2025 года.

Заведующий кафедрой гастроэнтерологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), профессор
Даю согласие на обработку моих персональных данных



Лоранская Ирина Дмитриевна

Подпись д.м.н. профессора Лоранской Ирины Дмитриевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

28.04.2025

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» (ФГБОУ ДПО РМАНПО) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр 1

Телефон: (499) 252-21-04, факс (499) 254-98-05

E-mail: rmapo@rmapo.ru

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных


_____ Мирзаев К.Б.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича
заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор

28.04.2025



Чеботарёва Т.А.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России); 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, 8 (499) 252-21-04; e-mail: rmapo@rmapo.ru
Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>