

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Брагиной Анны Евгеньевны на диссертацию Рыжих Алины Александровны на тему: «Комплексная оценка клинического состояния пациентов в период восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность работы

Коронавирусная инфекция, вызвавшая пандемию COVID-19, характеризуется не только мультисистемностью проявлений в остром периоде заболевания, но и склонностью к затяжному, длительному течению, что повлекло за собой появление терминов «долгий COVID» и постковидный синдром или состояние. Распространенность симптомов, сохраняющихся после окончания острой фазы заболевания, крайне высока и достигает 80% и более. Это влечет за собой ухудшение качества жизни пациентов, перенесших COVID-19, снижение их работоспособности и увеличивает нагрузку на здравоохранение. Все это поднимает вопрос о необходимости выделения групп риска, для которых наиболее характерно развитие постковидных нарушений, а также поиска их специфических предикторов. По данным ВОЗ подобными предикторами являются пожилой возраст, курение, ожирение и хронические заболевания. Однако, описана их вариабельность в зависимости от множества факторов, в том числе региона проживания, возраста пациентов, штамма вируса, тяжести течения заболевания, что требует продолжения изучения этого вопроса, в том числе в отечественной популяции. Помимо этого, по-прежнему, неясен патогенез постковидных нарушений. Обсуждается прямое цитотоксическое действие вируса на ткани, опосредованное за счет тромботического ангиита и эндотелиальной дисфункции, дисфункции срединных структур головного мозга. Между тем, изучение механизмов поддержания симптоматики после завершения острой коронавирусной

инфекции представляет собой важный этап в разработке способов предикции и коррекции проявлений постковидных расстройств. Это имеет существенное значение для здравоохранения в целом и амбулаторного звена в особенности, поскольку наибольшая нагрузка по выявлению и лечению подобных пациентов ложится именно на первичное звено.

В связи с этим, актуальность диссертации Рыжих А.А. не вызывает сомнений, и обусловлена распространенностью изученной патологии, практикоориентированностью полученных результатов и способностью расширить современные представления о патогенезе постковидных изменений.

Научная новизна

Научная новизна работы Рыжих А.А. очевидна. На основании полученных данных автором представлена динамика постковидных симптомов с 2-го до 5-го месяца после начала болезни. Показано, что среди пациентов молодого и среднего возраста постковидные проявления чаще регистрируются у лиц женского пола и среднего возраста, перенесших среднетяжёлый COVID-19, пациентов с избыточной массой тела и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). Выявлена персистенция отклонений воспалительных маркеров (тромбоцитов, СОЭ, СРБ, Д-димера, ферритина) от референтных значений, что свидетельствует о сохранении воспалительных изменений после завершения острого COVID-19. Показано, что у пациентов после коронавирусной инфекции по сравнению с группой неболевших формируются нейтрофильные экстраклеточные ловушки (НЭЛ) и высокая концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований (ПАО) в периферической крови, что раскрывает дополнительные механизмы патологических процессов, нарушающих выздоровление после острого COVID-19.

Автором впервые продемонстрирован негативный вклад низкого индекса приверженности здоровому образу жизни (ИПЗОЖ) и низкого показателя качества жизни на длительность восстановления после

перенесенной инфекции COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Выявленные закономерности развития как клинических, так и лабораторных постковидных симптомов расширяют представления о течении COVID-19. Описанные в работе НЭЛ и маркеры обмена ПАО раскрывают новые механизмы напряженности воспалительных процессов, сохраняющиеся после острой фазы инфекционного процесса, и могут быть основой для разработки новых таргетных методов лечения пациентов с COVID-19.

Выделенные предикторы развития симптомов могут позволить выделить группы риска, в которых возможно формирование индивидуальных превентивных стратегий для улучшения прогноза и качества жизни пациентов. Низкий ИПЗОЖ можно рассматривать в качестве индикатора более длительного восстановления, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, госпитализированных по поводу COVID-19. Автором предложены четкие критерии и стратегии наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, что может быть использовано в работе медицинских учреждений амбулаторного звена здравоохранения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По сформулированной цели, задачам и полученным результатам диссертация Рыжих А.А. полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Степень достоверности и обоснованность научных положений

Диссертационная работа Рыжих А.А. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Достоверность и надежность полученных в диссертации результатов несомненны и базируются на грамотно спланированном дизайне исследования, достаточном количестве обследованных пациентов (n=183) в возрасте от 18 до 59 лет, результатах

перспективной части исследования на протяжении 5 месяцев, использовании адекватных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Экспериментальная часть, включающая изучение формирования НЭЛ и концентрации внеклеточных ПАО, обогащает клинический материал и открывает новые перспективы для изучения данной темы. Применение современных статистических программ и методов анализа данных также обосновывают высокую достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационном исследовании Рыжих А.А., обоснованы, аргументированы и соответствуют поставленным цели и задачам, отражают суть и особенности изучаемой проблемы.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Рыжих А.А. написана в традиционной форме, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, трех приложений. Список литературы включает 134 источника, из них 67 отечественных авторов. Текст диссертации изложен на 147 страницах машинописного текста, содержит 39 таблиц и 21 рисунок.

Во введении автором четко сформулирована и аргументирована актуальность исследования; достаточно полно обозначены цель и задачи, дана характеристика научной новизны и практической значимости. Положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированным выводам работы.

Обзор литературы изложен доступным литературным языком, читается легко и с большим интересом, содержит текущие научные сведения по изучаемой теме. В обзоре литературы приводятся современные взгляды на периодику течения новой коронавирусной инфекции, актуальные

представления о клинико-анамнестических и лабораторных предикторах неблагоприятного течения постковидного периода, в том числе о возможной роли нейтрофильных экстраклеточных ловушек, как фактора иммунной защиты, в развитии мультиорганных проявлений у пациентов в постковидном периоде. Представлен достаточный объем информации о системности поражения в период острой фазы COVID-19, как основе полиорганной вовлеченности в постинфекционном периоде. Особое внимание уделено результатам проспективных когортных исследований, большинство из которых проведены зарубежными авторами, имевших целью выделение ведущих проявлений постковидного синдрома и установления предикторов его развития и течения, а также протективных факторов, таких как приверженность ЗОЖ. Информативность использованных литературных источников и глубина анализа современных научных данных позволила автору обосновать выбор темы, логично сформулировать цель и задачи, разработать методологически корректный дизайн и схему исследования.

Глава «Материал и методы» содержит подробную характеристику пациентов с указанием критериев включения и невключения, описание использованных методов исследования и современные подходы к статистической обработке материала. Представлен наглядный графический дизайн схемы исследования.

В главе «Результаты исследования» представлены данные клинического, инструментального и лабораторного, в том числе экспериментального, исследования пациентов молодого и среднего возраста, наблюдаемых в постковидном периоде на амбулаторном этапе. Проанализированы факторы, ассоциированные с тяжестью течения острого периода COVID-19 и сохранением симптомов в постковидном периоде, а также их динамика. Подробно описаны результаты оценки качества жизни и приверженности ЗОЖ пациентов в периоде восстановления после перенесенной COVID-19. Автором предпринята успешная попытка оценить ассоциацию половозрастных характеристик, факторов риска хронических

неинфекционных заболеваний и хронических заболеваний, клинических проявлений острого и подострого периода COVID-19, качества жизни и приверженности ЗОЖ в подостром периоде с длительным сохранением пост-инфекционных проявлений. Выявлена ассоциация таких факторов, как определенный возрастной период (36-52 года), женский пол, избыточная масса тела, наличие гипертонической болезни, повышенные значения ряда лабораторных маркеров (СОЭ, СРБ, ферритин, Д-димер, тромбоциты), снижение качества жизни и «неудовлетворительный» индекс приверженности ЗОЖ. В диссертации представлено собственное клиническое наблюдение автором случая аутоиммунного тиреоидита, возникшего у пациентки в пост-остром периоде COVID-19.

Особый интерес представляет раздел, посвященный НЭЛ и концентрации ПАО, поскольку представляет собой перспективное новое направление в изучении патогенеза как острого COVID-19, так и постковидного состояния.

На основе результатов комплексного обследования, включающего данные клинического осмотра, анкетирования и лабораторного обследования автором предложен алгоритм ведения пациентов, перенесших острый период COVID-19, в условиях городской поликлиники.

Результаты изложены последовательно, достаточно иллюстрированы рисунками, таблицами и активно обсуждаются автором в главе «Обсуждение», где проводится детальный анализ и обоснование полученных результатов, а также их сравнение с данными отечественных и зарубежных исследований.

В заключении работы кратко изложена суть исследования. Выводы и практические рекомендации конкретны и в целом дают ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах исследования. В приложениях представлен наглядный информационный материал.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 работы - в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, на соискание ученой степени доктора медицинских наук, рекомендуемый Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты работы неоднократно были представлены автором на научных конгрессах и конференциях.

Основные положения диссертации изложены в автореферате, который оформлен в классическом стиле, полностью соответствует содержанию диссертационной работы и четко отражает ее суть.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационного исследования

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Рыжих А.А. «Комплексная оценка клинического состояния пациентов в период восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Лариной В.Н., и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, решающей важную научную задачу - изучение клинического статуса, уровня качества жизни и степени приверженности здоровому образу жизни пациентов трудоспособного возраста в постковидном периоде с целью улучшения оказания амбулаторной помощи, что имеет важное значение для научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Рыжих А.А. полностью соответствует требованиям ВАК, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748, от 11.09.2021

№1539, от 25.01.2024 №62 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Рыжих А.А. заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской терапии №2
Института клинической медицины имени Н.В.
Склифосовского федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, доцент
14.01.05 - Кардиология



Брагина Анна Евгеньевна

Подпись д.м.н., доцента, профессора кафедры факультетской терапии № 2
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ
ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет) Брагиной Анны Евгеньевны заверяю

Ученый секретарь совета ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская

«12» мая 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, тел.: 8 (499) 248-05-53, адрес эл. почты: rectorat@staff.sechenov.ru, адрес официального сайта организации <https://www.sechenov.ru>