

Отзыв официального оппонента на диссертацию Генераловой Любови Викторовны на тему «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология»

**Актуальность.** В научной литературе, в том числе и зарубежной недостаточно информации о факторах риска тяжёлого течения, возможных осложнениях после перенесенного заболевания COVID-19. Остаются актуальными вопросы о эффективных методах диагностики, особенностях формирования иммунного ответа, в том числе гуморального. Тяжесть течения заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, зачастую сопряжена с рядом сопутствующих хронических заболеваний. Клиническое течение заболевания значительно варьируемо. Своевременная диагностика COVID-19 и оценка риска позволяет минимизировать осложнения. Методами клинической лабораторной диагностики новой коронавирусной инфекции являются: молекулярно-биологический (ОТ-ПЦР) и серологический (ИФА), который позволяет обнаруживать специфические антитела различных классов иммуноглобулинов к определённым антигенам вируса. Анализ ряда аспектов гуморального иммунного ответа позволяет оптимизировать и усовершенствовать подходы к клинической лабораторной диагностике пациентов с COVID-19 на разных этапах развития заболевания.

Острота проблемы обусловлена возрастающими требованиями санитарно-эпидемиологического надзора по расширению спектра диагностируемых инфекционных заболеваний, среди которых COVID-19 занимает важное место. Оптимизация и совершенствование подходов к клинической лабораторной диагностике пациентов с COVID-19 на разных этапах развития заболевания вносит существенный вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации. В связи с этим диссертационное исследование Генераловой Л. В. «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» следует признать актуальным, оправданным как с теоретических, так и, прежде всего, с практических позиций.

**Основные результаты работы и их новизна.** В работе представлены новые данные о клинических аспектах заболевания, вызванного SARS-CoV-2 в зависимости от тяжести течения и коморбидной патологии.

Впервые дана оценки эффективности применения ИФА в диагностике COVID-19 с определением иммуноглобулинов класса IgM+IgA к S белку SARS-CoV-2; иммуноглобулинов класса IgG и нейтрализующей активности к RBD домену S белка SARS-CoV-2; иммуноглобулинов класса IgG к Nc-белку в динамике у пациентов с различной степенью тяжести. Определен индекс avidности и нейтрализующей способности иммуноглобулинов класса IgG к RBD домену S белка SARS-CoV-2 у первично и повторно заболевших паци-



ентов с COVID-19.

Выводы и практические рекомендации подтверждены данными, представленными в таблицах и рисунках, вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Суть диссертационной работы полностью соответствует современным представлениям, является актуальной для клинической практики. Достоверность полученных результатов, отраженных в диссертационном исследовании Генераловой Л.В., не вызывает сомнений.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В своей работе соискатель поставила проблемные задачи, решение которых позволит при внедрении в практику обосновать тактику обследования больных с COVID-19 на базе анализа клинико-лабораторных данных и ряда показателей гуморального иммунного ответа и тем самым улучшить санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Российской Федерации. Методы, выбранные диссертантом для решения поставленных задач, следует признать вполне адекватными для выполнения диссертации на соискание учёной степени кандидата наук. При анализе результатов использованы адекватные критерии и современные статистические программы, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов.

Диссертационное исследование Генераловой Л. В. базируется на репрезентативном объёме выборок и адекватности методологических подходов. Ретроспективно проанализировано 190 историй болезни пациентов с COVID-19. Основную группу составили 206 стационарных пациентов с лабораторно (ОТ-ПЦР) подтверждённым диагнозом COVID-19 различной степени тяжести, соответствующие критериям включения и исключения; группу наблюдения (реконвалесцентов) составили 23 пациента.

Используемые автором методы исследования адекватны поставленной цели и задачам исследования, позволяют сформулировать научно обоснованные выводы и практически рекомендации. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой, проведённой с помощью современных методов статистического анализа: использованы методики медико-биологической статистики. Статистический анализ качественных признаков проводился с помощью критерия  $\chi^2$ -квадрат, а при невыполнении условий этого критерия, применялся точный критерий Фишера. При анализе количественных признаков сначала проводился анализ на нормальность распределения признака (с помощью критериев Шапиро-Вилкоксона и/или Колмогорова-Смирнова). Различные группы сравнивались между собой с помощью критерия Стьюдента при приближении распределений к нормальному согласно тестам, описанным выше или с помощью теста Манна Уитни и критерия Краскела-Уоллиса.

Полученные автором научные результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям



и соответствуют названию диссертации, цели, поставленным задачам и паспорту научных специальностей 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология». Основные результаты работы доложены и апробированы на ведущих Российских и международных научных конференциях, конгрессах, съездах; опубликованы в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4) (3 статьи) и в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ или РУДН (1 статья).

**Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику.** Соискателем получены новые данные о клинико-лабораторном статусе стационарных пациентов COVID-19 и влиянии сопутствующей патологии на тяжесть течения болезни. Дана оценка эффективности применения ИФА на разных сроках заболевания. На основании комплексного анализа клинических и лабораторных данных, в том числе ряда аспектов гуморального иммунного ответа разработан алгоритм диагностики стационарных пациентов с COVID-19. Результаты диссертационной исследования являются значимыми для медицинской науки и практического здравоохранения в сфере инфектологии.

**Полнота изложения основных результатов диссертационной работы.** Результаты работы опубликованы в 7 печатных работах, из них 3 статьи в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), 1 статья в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки России или РУДН для опубликования результатов диссертационного исследования, Результаты исследования докладывались на Российских и региональных конгрессах и конференциях.

**Оценка содержания работы.** Диссертация Генераловой Л. В. является законченным научно-квалификационным трудом, написана по общепринятому типу, состоит из введения, 3 глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами и 31 рисунком. Библиографический список включает 166 источников, из которых 30 отечественных и 136 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы, цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, отражены положения, выносимые на защиту. Во введении автор логично и грамотно обосновывает актуальность работы. Цель и поставленные задачи чётко сформулированы согласно теме диссертации. Цель диссертационного исследования полностью соответствует поставленным задачам. Объём исследований достаточен для решения поставленных задач.

В обзоре литературы диссертант даёт характеристику изучаемой проблемы. Обзор литературы представляет анализ современных данных о клиническом течении и особенностях формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19, содержит характеристику современных методов диагностики данного заболевания. Оценивая обзор литературы, следует отметить, что он основывается на современных научных источниках, изложен логично



и позволяет получить достаточно полную информацию о состоянии проблемы, изучаемой автором. Соискатель провёл анализ отечественных и зарубежных источников литературы, имеющих непосредственное отношение к цели и задачам диссертационной работы, что свидетельствует о знании предмета исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» приведена характеристика разделов исследования, описаны пациенты, находившиеся под наблюдением; общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования; молекулярно-генетические методы диагностики; серологические методы исследования; статистические методы исследования. Соискатель описывает детекцию иммуноглобулинов классов IgM+IgA к S-белку, IgG к рецептор-связывающему домену (RBD) и нуклеокапсиду (Nc) SARS-CoV-2 методом ИФА; детекцию специфических IgG антител к структурным белкам нуклеокапсида (Nc) и рецептор-связывающего гликопротеида шиповидного белка S (RBD) коронавируса SARS-CoV-2; детекцию нейтрализующих антител (IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) методом ИФА; измерение avidности антител. Описаны методы вариационной статистики, применяемые для оценки клиничко-лабораторных показателей; и методы вариационной статистики, применяемые для оценки показателей гуморального иммунного ответа. Представленные в работе лабораторные, микробиологические методы исследования спланированы, современны, адекватны поставленным задачам. Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью корректных методов статистической обработки.

В третьей главе приведена клиническая характеристика пациентов с COVID-19. Соискатель описывает ретроспективный анализ историй болезни пациентов с COVID-19, находившихся в стационаре в период с апреля по июль 2020 г; даёт клинико-лабораторную характеристика пациентов с COVID-19, находившихся в стационаре в период с ноября 2020 г. по апрель 2021 г; даёт клиническую характеристику реконвалесцентов COVID-19, находившихся под наблюдением с ноября 2020 г. по сентябрь 2021 г; описывает клинический случай тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В четвёртой главе приведена оценка гуморального ответа у стационарных пациентов с COVID-19. Соискатель описывает определение иммуноглобулинов классов IgM и IgA к S-белку SARS-CoV-2 у пациентов различных групп тяжести с COVID-19 методом ИФА в динамике заболевания; определение антител IgG к рецептор-связывающему домену гликопротеина S (RBD) и нуклеокапсиду (Nc) SARS-CoV-2 у пациентов различных групп тяжести с COVID-19 в динамике заболевания; определение нейтрализующей активности иммуноглобулинов IgG к RBD и индекса avidности у переболевших и вакцинированных.

Пятая глава посвящена совершенствованию подходов к тактике лабораторного обследования пациентов с COVID-19. Соискатель приводит алгоритм диагностики стационарных пациентов с COVID-19.



В трёх главах собственных исследований проведена оценка клинико-лабораторных показателей стационарных пациентов с COVID-19, включающих ретроспективную группу (190 человек) и основную группу исследования (206 человек). Проведён анализ клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов разных групп тяжести, анализ влияния коморбидного статуса. Представлены результаты исследования ряда аспектов гуморального иммунного ответа в динамике заболевания. Рассчитана диагностическая эффективность применения метода ИФА при верификации COVID-19.

В заключении обсуждаются полученные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации являются логическим завершением диссертационной работы, выполненной на современном научно-методическом уровне, соответствуют поставленным задачам и цели исследования, в полной мере отражают полученные результаты. В заключении изложено содержание всех глав диссертации, обобщены полученные соискателем результаты и проведено их сравнение с данными других исследователей, что позволило сформулировать итоги работы, целиком и полностью вытекающие из содержания диссертационного материала.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

Работа, представленная Л. В. Генераловой, выполнена на современном методическом уровне. Поставленные соискателем цели и задачи выполнены. Исследование имеет важное практическое значение, поскольку позволяет оптимизировать и усовершенствовать подходы к клинической лабораторной диагностике пациентов с COVID-19 на разных этапах развития заболевания, обеспечить адекватный ответ на возникающие вызовы и биологические угрозы, вносит определённый вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения России и поддержание на должном уровне биобезопасности государства. Качество оформления диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание учёной степени кандидата наук.

Принципиальных замечаний с точки зрения методики выполнения диссертации, статистической обработки материалов, обоснования выводов и практических рекомендаций нет. В рукописи имеются отдельные стилистические погрешности. Вместе с тем возник ряд вопросов, на которые хотелось бы услышать ответы соискателя:

1. Какова стоимость внедрения в практическое здравоохранение разработанного Вами алгоритма диагностики стационарных пациентов с COVID-19?
2. Просчитывали ли экономическую эффективность алгоритма диагностики стационарных пациентов с COVID-19?

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

## Заключение

Диссертация Генераловой Любови Викторовны на тему «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «инфекционные болезни» и 1.5.11 – «микробиология», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Бургасовой О. А. и кандидата биологических наук Гущина В. А., является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная проблема инфекционных болезней и клинической микробиологии, касаемая клинической картины и диагностики у пациентов с COVID-19. Показано эффективность применения метода ИФА с целью диагностики заболевания, основанная на детекции антител классов IgG, IgM+IgA в разные периоды болезни. Предложен алгоритм диагностики заболевания у стационарных пациентов, включающий наблюдение за реконвалесцентами. Предложенный алгоритм включает определение индекса авидности и нейтрализующей способности IgG RBD с целью прогнозирования течения и последствий. Полученные результаты представляют клиническую значимость для врачей всех специальностей. Работа имеет важное научно-практическое значение в области инфекционных болезней и клинической микробиологии, обеспечивает адекватный ответ на возникающие вызовы и биологические угрозы, вносит вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения России и поддержание на должном уровне биобезопасности государства.

По объёму выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, объёму исследований, научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности и достоверности выводов, диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский универси-



тет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утверждённого Учёным советом РУДН 23. 09. 2019 г., протокол № 12 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 - «инфекционные болезни» и 1.5.11 - «микробиология».

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 1 июля 2015 года), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010.

**Официальный оппонент**  
**доктор медицинских наук, профессор,**  
Руководитель отдела микробиологии  
Федерального бюджетного учреждения науки  
«Московский научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии  
им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора  
125212, Москва, ул. адмирала Макарова 10  
e-mail: prof\_mirinov@gabrich.ru

**А. Ю. Миронов**

21 мая 2023 г.

Подпись профессора Миронова А. Ю. заверяю

**Учёный секретарь**  
ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора  
кандидат медицинских наук



**А. В. Сафонова**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  
125212, город Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10  
Тел. 8 (495) 452-1816  
www.gabrich.ru