

В диссертационный совет ПДС 0300.010
При ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы исследования.

Пандемия COVID-19 вызвала глобальный кризис колоссального масштаба. К распространению новой инфекции оказались не готовы самые развитые системы здравоохранения мира. Потребовались колоссальные усилия научного и медицинского сообщества, чтобы в короткие сроки разработать подходы к диагностике, профилактике и лечению пациентов с COVID-19.

Как уже известно, клинические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 варьируют от бессимптомных до ярко выраженных форм. Проведено множество исследований, подтверждающих наличие вируса SARS-CoV-2 в различном клиническом материале, изучен ряд вопросов формирования гуморального иммунного ответа. При этом исследовали различные классы иммуноглобулинов к основным структурным белкам вируса, позволившие установить некоторые закономерности. Показано, что основная роль в протективном иммунном ответе при заражении SARS-CoV-2 принадлежит антителам класса G к RBD – домену. В литературных источниках встречается информация, затрагивающая вопросы авидности и нейтрализующей способности IgG к RBD, однако, данный аспект ещё недостаточно изучен на современном этапе. Среди всех известных показателей медицинские специалисты не имеют полного перечня достоверных предикторов развития тяжелых форм инфекционного процесса и алгоритма клинико-лабораторного обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Поставленные и выполненные автором задачи исследования в полной мере раскрывают цель диссертационной работы. Основные результаты представленной работы были получены в период особо выраженного кризиса ввиду пандемии, когда особо остро стояла проблема недостатка знаний и

средств диагностики и лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что придает работе особенную актуальность и новизну.

Таким образом, научная новизна исследовательской работы Л.В. Генераловой «Модификация подходов к клиничко-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» не вызывает сомнений. Результаты диссертационного исследования послужили основой для оптимизации алгоритма обследования стационарных пациентов в динамике инфекционного процесса.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений. Работа выполнена при использовании достаточного объема материала (проанализированы данные 396 пациентов), включающего наблюдение за реконвалесцентами в динамике, комплекс лабораторных методов диагностики в разные периоды болезни. Для обработки данных использовались современные статистические методы исследования, отвечающие формату материала. Полученные выводы подтверждены соответствующим уровнем достоверности.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Результаты диссертационного исследования обладают высокой степенью степенью научной новизны.

- На основании сформулированного перечня клиничко-лабораторных показателей впервые определены предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
- Показано, что более легкое течение COVID-19 чаще ассоциируется с признаками поражения ЖКТ, а именно – с проявлениями диспепсического синдрома.
- Показано, что диагностическая эффективность ИФА с целью детекции IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 составляет $92,3 \pm 2,0\%$ на 1-10 день болезни и $98,4 \pm 0,9\%$ на 11-21 день болезни. Диагностическая эффективность метода ИФА с определением антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 составляет $62,2 \pm 3,6\%$ на 1-10 день болезни и $96,9 \pm 1,6\%$ на 11-21 день болезни, что превышает аналогичные показатели в отношении IgG к RBD домену вируса SARS-CoV-2 домена, которые составляют $52,6 \pm 3,7\%$ на 1-10 день болезни и $95,1 \pm 2,0\%$ на 11-21 день болезни.
- Впервые установлено, что наличие защитных антител IgG к RBD и их низкой авидности (менее 40%) у переболевших с COVID-19 относится к фактору риска возможного реинфицирования пациентов, а также критерием тяжести течения.

-Автором предложен усовершенствованный алгоритм ведения стационарных пациентов с COVID-19, включающий различные методы лабораторной диагностики на разном этапе и наблюдение за пациентами в динамике и может быть эффективно использован в практической деятельности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Предложен экспериментально обоснованный алгоритм клинико-лабораторного обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Изучение аспектов гуморального ответа будет способствовать разработке схемы обследования пациентов с целью решения вопроса о вакцинации/ревакцинации.

Полученные научно обоснованные данные внедрены в практику работы врачей-инфекционистов инфекционной клинической больницы номер 1 города Москвы. Основные положения диссертационного исследования используются при подготовке учебного материала для студентов, врачей-инфекционистов, врачей общей практики на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Степень освещенности результатов диссертационной работы

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 3 — индексируемых в базе зарубежных данных Scopus (Q4). Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 24-26 мая 2021 г.), доклад «Клинико-лабораторный профиль амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19»; Международном Конгрессе «Здравоохранение в период пандемии: опыт и достижения в борьбе с COVID-19» (Узбекистан, Ташкент 1-4 июня, 2021), онлайн-доклад «COVID-19: клиническая структура, особенности гуморального ответа»; на Международной конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии» (Андижан, Узбекистан, 22-23 сентября, 2021), доклад «Клинико-иммунологические аспекты диагностики новой коронавирусной инфекции: вопросы и ответы»; Международном VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-

Санкт-Петербург, Россия, 17-19 мая 2022 г.), доклад «Гуморальный ответ у больных и реконвалесцентов COVID-19».

Заключение

Рецензирование диссертации Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинко-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология», позволяет сделать вывод, что по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов и объему проведенных исследований диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утверждённого Учёным советом РУДН 23.09.2019 г., протокол №12, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Генералова Любовь Викторовна заслуживает присуждения ученой 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 2015года), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010.

5 июня 2023 г.

Доктор биологических наук,
руководитель Испытательного лабораторного центра
Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера
заведующая отделом подготовки
кадров высшей квалификации

Афиногенова А.Г.

Подпись Афиногеновой А.Г. заверяю
Начальник отдела кадров ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера



Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14
Тел. 8(812)644-63-17
Сайт: <https://www.pasteurorg.ru/>

В диссертационный совет ПДС 0300.010

При ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

ОТЗЫВ

на диссертацию Генераловой Любови Викторовны

«Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология»

Актуальность темы исследования.

Неожиданное появление в конце 2019 г. новой коронавирусной инфекции с последующим стремительным глобальным распространением, а также отсутствие достаточного клинического опыта ведения пациентов с COVID-19 создали серьезную проблему для системы здравоохранения во всех регионах мира. Показатели летальности при COVID-19 в первые волны пандемии составляли от 4,3 до 15% [Wang D. // JAMA. 2020. Vol 323, № 11. P. 1061–1069]. Мировое медицинское сообщество приняло данный вызов и за годы продолжающейся пандемии накопило определенный клинический опыт по борьбе с заболеванием, а также кумулировало знания о возбудителе инфекции (SARS-CoV-2).

Актуальность темы данной научно-квалификационной работы обусловлена не только сохраняющейся значительной распространенностью и высокими показателями летальности, связанных с COVID-19, но и необходимостью

дальнейшего изучения предпосылок, ассоциированных с возможным тяжелым течением заболевания. Крайне важно также структурировать диагностические подходы при COVID-19, определить приоритетность доступных современных методов, что в свою очередь, позволит оптимизировать терапевтические стратегии и решить вопрос о необходимости иммунизации. В связи с этим особое значение имеет дальнейшее изучение особенностей иммунной реактивности у пациентов с COVID-19, в том числе показателей и реакций гуморального ответа в условиях недостаточности подобных исследований.

Таким образом, совершенствование подходов к клиничко-лабораторному обследованию пациентов с COVID-19 и основанная на этом разработка оптимального алгоритма диагностики в динамике заболевания являются актуальными, а научная новизна исследовательской работы Л. В. Генераловой «Модификация подходов к клиничко-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» несомненна. Результаты проведенного исследования, полученные при комплексном анализе клинических, лабораторных и ряда иммунологических данных, позволили обосновать и применять избирательную тактику обследования больных с COVID-19.

Достоверность полученных результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается большим объемом проведенных исследований и клинических наблюдений, количеством исследуемого материала, использованием современных методов исследования. Все полученные автором результаты статистически обработаны с помощью современных компьютерных программ, выбор метода обработки соответствовал объему и формату проведенных исследований, а выводы основаны на достоверных статистических данных. Методологическая и теоретическая база исследования актуальны, объем обследованных пациентов достаточен для достоверных результатов, которые были получены с помощью соответствующей статистической обработки данных.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором самостоятельно на ранних этапах развития пандемии проведен анализ клинико-лабораторных данных 396 стационарных пациентов с диагнозом COVID-19. Основную группу наблюдения составили 206 с лабораторно подтвержденным диагнозом. Данные 190 пациентов оценивались ретроспективно. Автором показано, что тяжелое течение новой коронавирусной инфекции было ассоциировано с возрастом (старше 60 лет) и наличием таких сопутствующих патологий, как гипертонической болезни, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа. Достоверно обосновано, что поражение ЖКТ в виде диспепсических явлений чаще встречается у пациентов с легким течением COVID-19.

Впервые дана оценка эффективности применения метода ИФА в диагностике COVID-19 с определением IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2; IgG и нейтрализующей активности к RBD-домену S-белка SARS-Cov-2; IgG к Nc-белку в динамике у пациентов с различной степенью тяжести. По полученным данным диагностическая эффективность метода ИФА для обнаружения IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 составляет $92,3 \pm 2,0\%$ на 1-10 день болезни и $98,4 \pm 0,9\%$ на 11-21 день болезни. Диагностическая эффективность метода ИФА для определения антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 составляет $62,2 \pm 3,6\%$ на 1-10 день болезни и $96,9 \pm 1,6\%$ на 11-21 день болезни заболевания, превышая аналогичные показатели в отношении RBD-домена ($52,6 \pm 3,7\%$ и $95,1 \pm 2,0\%$ соответственно). Установлено, что наличие низкоавидных антител класса G к RBD-домену SARS-CoV-2 может служить фактором прогнозирования у реифицированных. Определение уровня нейтрализующих антител класса G к RBD-домену может служить критерием для обоснования индивидуального отбора пациентов для проведения вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

Автором предложен усовершенствованный алгоритм ведения стационарных пациентов с COVID-19, включающий различные методы лабораторной диагностики на разном этапе и наблюдение за пациентами в динамике и может быть эффективно использован в практической деятельности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты исследования целесообразно использовать в практической деятельности врачей-инфекционистов с целью повышения эффективности клинической и лабораторной диагностики у стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Предложенный автором алгоритм лабораторной диагностики позволит использовать на практике единый комплексный подход для этиологической расшифровки диагноза в разные периоды заболевания. Кроме того, оценка ряда показателей гуморального ответа поможет в прогнозе течения болезни и решении вопроса о целесообразности иммунизации. Результаты исследования внедрены в практическую работу ИКБ №1 ДЗ г. Москвы, а также используются в учебно-методических материалах при подготовке врачей инфекционистов, врачей общей практики, клинических ординаторов и аспирантов кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН.

Степень освещенности результатов диссертационной работы

Представленная на рецензию научно-исследовательская работа, проведенная соискателем Л.В. Генераловой самостоятельно, соответствует заявленным шифрам и специальностям. Каждый этап исследования подробно и понятно изложен. По материалам диссертационной работы опубликованы 7 научных работ, в том числе в 3 статьях в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), и в 1 статье в журнале, рекомендованном ВАК.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням

имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 24-26 мая 2021 г.), доклад «Клинико-лабораторный профиль амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19»; Международном Конгрессе «Здравоохранение в период пандемии: опыт и достижения в борьбе с COVID-19» (Узбекистан, Ташкент 1-4 июня, 2021), онлайн-доклад «COVID-19: клиническая структура, особенности гуморального ответа»; на Международной конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии» (Андижан, Узбекистан, 22-23 сентября, 2021), доклад «Клинико-иммунологические аспекты диагностики новой коронавирусной инфекции: вопросы и ответы»; Международном VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, Россия, 17-19 мая 2022 г.), доклад «Гуморальный ответ у больных и реконвалесцентов COVID-19»; на XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 27-29 марта 2023), доклад «Значимость определения авидности у пациентов с респираторными инфекциями».

Заключение

Рецензирование диссертации Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология», позволяет сделать вывод, что по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов и объему проведенных исследований диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утверждённого Учёным советом РУДН 23.09.2019 г., протокол №12, предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Генералова Любовь Викторовна заслуживает присуждения ученой 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 2015года), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010.

Доктор медицинских наук
(3.1.22. «Инфекционные болезни»),
профессор,
заведующий кафедрой
инфекционных болезней
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Белобородов В.Б.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Белобородова В.Б.
заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ России
Доктор медицинский наук, профессор



Чеботарева Т.А.

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1 строение 1
Тел. 8 (495) 680-05-99
Сайт: www.rmapo.ru

В диссертационный совет ПДС 0300.010

При ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

ОТЗЫВ

на диссертацию Генераловой Любови Викторовны

«Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология»

Актуальность темы исследования.

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является одной из самых актуальных проблем инфекционной патологии. За достаточно короткий срок эпидемический процесс перешел в фазу глобальной пандемии, затронувшей различные страны и регионы. На сегодняшний день в мире зарегистрировано свыше 782 млн. случаев заболевания, из которых 6,9 млн. летальных исходов. За время пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, изучались особенности клинического течения COVID-19, варианты манифестации заболевания, вариабельность симптомов. В первую волну пандемии медицинское сообщество отметило, что симптомы заболевания неспецифичны. Наиболее частыми проявлениями COVID-19 были: интоксикация, сухой кашель, умеренные катаральные проявления, а также другие симптомы, встречающиеся при различных острых респираторных вирусных инфекциях. Многими специалистами было отмечено, что в период пандемии (особенно вначале) инфекция COVID-19 нередко протекала в тяжелой форме. В источниках литературы встречаются различные данные, касаемые возможных факторов риска тяжелого течения

болезни (пол, возраст, сопутствующая патология). Однако необходимо дальнейшее изучение возможных предикторов, ухудшающих течение коронавирусной инфекции COVID-19, знание которых позволит своевременно диагностировать заболевание и оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

Появление нового штамма коронавируса требовало этиологического подтверждения диагноза, что стимулировало медицинское сообщество к разработке новых тест систем для детекции вируса SARS-CoV-2 и его фрагментов. Основным методом диагностики новой коронавирусной инфекции в период пандемии являлся ОТ-ПЦР. Однако, ввиду различных факторов: мутация вируса, нарушение техники забора материала и др., нередко встречались ложноотрицательные результаты. Таким образом, появляется необходимость внедрения в практику дополнительных методов лабораторной диагностики с целью этиологического подтверждения коронавирусной инфекции COVID-19. Как и при других инфекционных заболеваниях, в ответ на внедрение патогена в организм, вырабатываются антитела различных классов: А, М и G. Вирус SARS-CoV-2 имеет четыре основных структурных белка: спайковый белок (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (Nc). Показано, что при заболевании наиболее выраженный антителный ответ вырабатывается как к Nc, так и к S белкам коронавируса, в том числе RBD-домену. Наибольшей нейтрализующей активностью обладают антитела класса G к RBD-домену.

Вышеописанные аргументы позволяют сделать вывод, что дальнейшее определение и выявление патогномичных симптомов коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различной степени тяжести, определение коморбидных состояний и других факторов, способствующих тяжелому течению, изучение некоторых аспектов гуморального ответа помогут усовершенствовать тактику ведения и диагностику пациентов с COVID-19.

Целью исследования Генераловой Любови Игоревны стало обоснование

тактики обследования больных с COVID-19 посредством анализа клинико-лабораторных данных и ряда показателей гуморального ответа. В соответствии с поставленной целью были сформулированы пять *задач* исследования, которые были решены при выполнении научно-квалификационной работы. Все результаты отражены в полученных выводах.

Достоверность полученных результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством исследуемого материала, использованием современных методов исследования. Все полученные автором результаты статистически обработаны с помощью современных компьютерных программ, выбор метода обработки соответствовал объему и формату проведенных исследований, а выводы основаны на достоверных статистических данных.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором проведен анализ клинико-лабораторных данных 396 стационарных пациентов с диагнозом COVID-19. Основную группу наблюдения составили 206 с лабораторно подтвержденным диагнозом. Данные 190 пациентов оценивались ретроспективно. Автором показано, что тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19 было ассоциировано с возрастом (старше 60 лет) и наличием сопутствующей патологии – гипертонической болезни, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа. Достоверно выявлено, что поражение ЖКТ чаще встречается у пациентов с легким течением COVID-19.

Впервые дана оценка эффективности применения метода ИФА в диагностике COVID-19 с определением IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2; IgG и пнейтрализующей активности к RBD-домену S-белка SARS-Cov-2; IgG к Nc-белку в динамике у пациентов с различной степенью тяжести. По полученным данным диагностическая эффективность метода ИФА для обнаружения IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 составляет $92,3 \pm 2,0\%$ на 1-10

день болезни и $98,4 \pm 0,9\%$ на 11-21 день болезни. Диагностическая эффективность метода ИФА для определения антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 составляет $62,2 \pm 3,6\%$ на 1-10 день болезни и $96,9 \pm 1,6\%$ на 11-21 день болезни заболевания, превышая аналогичные показатели в отношении RBD-домена ($52,6 \pm 3,7\%$ и $95,1 \pm 2,0\%$ соответственно). Установлено, что наличие низкоavidных антител класса G к RBD-домену SARS-CoV-2 может служить фактором прогнозирования у реифицированных. Определение уровня нейтрализующих антител класса G к RBD-домену может служить критерием для обоснования индивидуального отбора пациентов для проведения вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

Автором предложен усовершенствованный алгоритм ведения стационарных пациентов с COVID-19, включающий различные методы лабораторной диагностики на разном этапе и наблюдение за пациентами в динамике.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практическую работу ИКБ №1 ДЗ г. Москвы, а также используются в учебно-методических материалах при подготовке врачей инфекционистов, врачей общей практики, клинических ординаторов и аспирантов кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН.

Степень освещенности результатов диссертационной работы

По материалам диссертационной работы опубликованы 7 научных работа, в том числе в 3 статьях в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), и в 1 статье в журнале, рекомендованном ВАК.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 24-26 мая

2021 г.), доклад «Клинико-лабораторный профиль амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19»; Международном Конгрессе «Здравоохранение в период пандемии: опыт и достижения в борьбе с COVID-19» (Узбекистан, Ташкент 1-4 июня, 2021), онлайн-доклад «COVID-19: клиническая структура, особенности гуморального ответа»; на Международной конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии» (Андижан, Узбекистан, 22-23 сентября, 2021), доклад «Клинико-иммунологические аспекты диагностики новой коронавирусной инфекции: вопросы и ответы»; Международном VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, Россия, 17-19 мая 2022 г.), доклад «Гуморальный ответ у больных и реконвалесцентов COVID-19»; на XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 27-29 марта 2023), доклад «Значимость определения авидности у пациентов с респираторными инфекциями».

Заключение

Рецензирование диссертации Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология», позволяет сделать вывод, что по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов и объему проведенных исследований диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утверждённого Учёным советом РУДН 23.09.2019 г., протокол №12, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Генералова Любовь Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология»

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

Ведущий научный сотрудник
клинического отдела инфекционной патологии
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
д.м.н.

Николаева С.В.

Подпись Николаевой С.В. заверяю:

Ученый секретарь
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
к.м.н.

Никитина Т.С.

05 июня 2023 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А
Тел./факс: +7495 672-10-69
Email: crie@pcr.ru

В диссертационный совет ПДС 0300.010

При ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Генераловой Л. В. «Модификация подходов к клиничко-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и 1.5.11 – «Микробиология»

Широкое распространение пандемии COVID-19 явилось причиной роста смертности, особенно среди возрастного населения с коморбидными заболеваниями. По данным ВОЗ в период пандемии COVID-19 число заболевших во всем мире составило 688 989 562 пациента, из которых 6 880 332 имели летальный исход. Вирус SARS-CoV-2 эволюционирует, в связи с этим особенности клинического течения COVID-19 и его осложнений продолжают активно изучаться. Более глубокие исследования необходимы для оценки некоторых аспектов гуморального ответа у разных категорий пациентов с COVID-19 в динамике заболевания.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Генераловой Л. В., посвященная оптимизации тактики обследования больных с COVID-19 посредством анализа клиничко-лабораторных данных и ряда показателей гуморального ответа у больных является весьма своевременной и актуальной.

В работе проведен глубокий анализ клинических и лабораторных данных у пациентов с COVID-19 как на первом этапе пандемии, так и на разных этапах развития пандемии, обусловленных эволюцией вируса. Этот анализ был абсолютно необходим для структур практического здравоохранения, определены ведущие клинические симптомы и синдромы новой патологии, форм заболевания, выделены факторы риска тяжелого течения COVID-19. Новая коронавирусная инфекция отличается полиморфной клинической картиной, частыми случаями тяжелого течения заболевания, наличием постковидных

проявлений. Диагностика новой коронавирусной инфекции основана на комплексном подходе, включающем оценку некоторых аспектов гуморального ответа. Вирус SARS-CoV-2 имеет четыре основных структурных белка: спайковый белок (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (Nc). Автором показано, что при заболевании наиболее выраженный антительный ответ вырабатывается как к Nc, так и к S белкам коронавируса, в том числе RBD-домену. Как правило, выявление IgM и IgA к S-белку свидетельствует об остром инфекционном процессе, подтверждая наличие раннего иммунного ответа к SARS-CoV-2.

Представленная работа является целостным исследованием, в котором представлены факторы риска тяжелого течения. Установлено, что у пациентов в возрасте старше 60 лет имеющих гипертоническую болезнь, сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет второго типа имеются повышенные риски тяжелого течения COVID-19. Показано, что наличие в клинической картине поражений ЖКТ может рассматриваться, как фактор более легкого течения новой коронавирусной инфекции. Проведена оценка диагностической эффективности применения метода ИФА с целью детекции антител к SARS-CoV-2 в динамике инфекционного процесса. Показано, что диагностическая эффективность ИФА с целью детекции IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 составляет $92,3 \pm 2,0\%$ на 1-10 день болезни и $98,4 \pm 0,9\%$ на 11-21 день болезни. Диагностическая эффективность метода ИФА с определением антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 составляет $62,2 \pm 3,6\%$ на 1-10 день болезни и $96,9 \pm 1,6\%$ на 11-21 день болезни, что превышает аналогичные показатели в отношении IgG к RBD домену вируса SARS-CoV-2, которые составляют $52,6 \pm 3,7\%$ на 1-10 день болезни и $95,1 \pm 2,0\%$ на 11-21 день болезни. Проведена детекция индекса авидности G антител к RBD у стационарных пациентов. Показано, что вероятность тяжелого течения COVID-19 у повторно заболевших пациентов увеличивается при показателях авидности менее 40%. В исследовании разработан усовершенствованный алгоритм диагностики стационарных пациентов, включающий не только вышеперечисленные аспекты, но и наблюдение реконвалесцентов в динамике с определением нейтрализующей активности антител IgG к RBD-домену коронавируса SARS-CoV-2 для решения вопроса о проведении вакцинации или ревакцинации в индивидуальном порядке.

Автореферат написан в традиционном стиле, все разделы выполненной работы представлены в автореферате, наглядно отражает личный вклад автора в выполненную работу. Статистические методы современны и адекватны, поставленные задачи раскрывают

цель. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и положения диссертационной работы соответствуют поставленным задачам.

Анализ автореферата диссертации Генераловой Л.В. на тему «Модификация подходов к клиничко-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа является завершенным научно-квалификационным исследованием и полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Генералова Любовь Викторовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 «Инфекционные болезни», 1.5.11 «Микробиология».

д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней

и эпидемиологии

ФГБОУ ВО МГМСУ


им. А.И. Евдокимова Минздрава России



Сундуков

Александр Вадимович

Подпись д.м.н., профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России Сундукова Александра Вадимовича

заверяю зачесть начальника управления
руководитель кадровой службы Варьяева В.А. 

Дата 6.06.2023

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел. 8(495) 609-67-00

e-mail: msmsu@msmsu.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ПДС 0300.010 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский университет дружбы народов» по специальностям 3.1.22 – Инфекционные болезни и 1.5.11 – Микробиология

Диссертационная работа соискателя посвящена актуальной проблеме современной инфектологии – факторам риска тяжелого течения COVID-19 и разработке подходов к комплексной диагностике. В работе освещены вопросы формирования некоторых аспектов формирования гуморального ответа у переболевших COVID-19 и вакцинированных пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией.

Вирус SARS-CoV-2 относится ко 2 группе патогенности из-за своей высокой патогенности и стремительного роста заболеваемости. За период пандемии COVID-19 общее число заболевших составило 688 989 562 человека, из которых 6 880 332 случая было с летальным исходом. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции отличалась значительной вариабельностью, обусловленной вовлечением в процесс различных органов и систем. Нередки были случаи тяжелого течения с развитием множественных осложнений. Основным методом ранней диагностики COVID-19 является метод ОТ-ПЦР, однако частые случаи ложноотрицательных результатов ОТ-ПЦР диктуют необходимость применения дополнительных лабораторных методов с использованием комплексного подхода к диагностике новой коронавирусной инфекции на разных сроках инфекционного процесса.

Представленная работа является целостным исследованием, в котором разработана научная идея, существенно обогащающая современную концепцию оценки факторов риска тяжелого течения COVID-19. Показано, что пациенты старше 60 лет, имеющие в анамнезе гипертоническую болезнь, сердечно-

сосудистую патологию, сахарный диабет второго типа, имеют повышенный риск тяжелого течения инфекции. При анализе клинической картины пациентов с заболеванием, вызванным SARS-CoV-2, выявлено, что наличие в клинической картине диспепсических расстройств может рассматриваться как предиктор легкого течения новой коронавирусной инфекции. Проведена оценка диагностической эффективности применения метода ИФА в динамике заболевания. Установлена высокая диагностическая эффективность ИФА с целью детекции IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 на 1-10 день болезни и на 11-21 день болезни. Более высокая диагностическая эффективность метода ИФА с определением антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 на 1-10 день болезни по сравнению с аналогичными показателями в отношении IgG к RBD домену вируса SARS-CoV-2. Проведен анализ уровня avidности и нейтрализующей способности IgG к RBD. По полученным результатам предложено использовать показатель avidности IgG к RBD, как вероятный фактор тяжести течения у реинфицированных пациентов, а нейтрализующую активность IgG к RBD необходимо детектировать для решения вопроса о вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

Автореферат написан на понятном научном языке в традиционном стиле и отражает личный вклад автора в выполненную работу. Методы статистической обработки и представленные результаты указывают на достоверность полученных автором данных. Выводы в полной мере соответствуют задачам. Положения, выносимые на защиту, изложены логично и обосновано.

Анализ автореферата диссертации Генераловой Л.В. на тему «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа является завершенным научно-квалификационным исследованием и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук,

согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № 12 от 23.09.2019 г., а соискатель Генералова Любовь Викторовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни, 1.5.11 – Микробиология.

Руководитель центра поддержки технологий и инноваций,
заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Астраханский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
телефон: 8(8512) 66-94-80, e-mail: post@astgmu.ru

доктор медицинских наук (1.5.11 – Микробиология), профессор
Рубальский Олег Васильевич



05.06.2023



В диссертационный совет ПДС 0300.010

При ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов

имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6

Отзыв

на автореферат диссертации Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. - инфекционные болезни и 1.5.11. – микробиология

Диссертационная работа Генераловой Л. В. посвящена актуальной проблеме оптимизации клинико-лабораторного обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией (covid-19).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 последние несколько лет проверяет человечество на «прочность».

Впервые появившись в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) в городе Ухань (провинция Хубэй) в виде вспышки, пандемия этого инфекционного заболевания захватила весь Земной шар. Эпидемия COVID-19 стала третьей по счету, вызванной коронавирусами, после эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома 2002-2003 гг. и ближневосточного респираторного синдрома.

На сегодняшний день нам много известно об этом заболевании, но и многие вопросы остаются пока еще без ответа. Сложно переоценить важность дальнейшего изучения всех аспектов распространения, проявления и последствий перенесенной коронавирусной инфекции для выработки мер профилактики и эффективных терапевтических мероприятий.

Целью работы Генераловой Л. В. явилось обоснование тактики обследования больных с COVID-19 посредством анализа клинико-лабораторных данных и ряда показателей гуморального ответа.

Необходимо отметить, что работа выполнена на высоком научном и методологическом уровне. Дана подробная клинико-лабораторная характеристика обследованных групп больных, использован широкий спектр лабораторных исследований, выявлены особенности течения заболевания в зависимости от тяжести патологического процесса.

В результате проведенных исследований рекомендовано у стационарных больных с COVID-19 учитывать совокупные критерии: возраст пациентов (старше 60 лет), наличие гипертонической болезни, патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа; внедрить дополнительные методы экспресс-диагностики; использовать метод ИФА, позволяющий обнаружить специфические IgM+IgA в динамике заболевания, а также индекс авидности Ig класса G к RBD; проводить оценку нейтрализующей активности антител IgG к RBD-домену SARS-CoV-2 для решения вопроса о проведении вакцинации или ревакцинации.

Предложен алгоритм диагностики COVID-19 у стационарных пациентов.

Поставленные цель, задачи исследования, материалы и методы, адекватная статистическая обработка полученных данных, обсуждение полученных результатов позволяют сделать заключение об обоснованности основных положений диссертации и достоверности результатов исследования.

Выводы, практические рекомендации закономерно основаны на результатах проведенного анализа, четко сформулированы и соответствуют цели и задачам исследования.

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 7 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), и в 1 статье в журнале, рекомендованном ВАК РФ или РУДН.

Автореферат корректно отражает суть исследования и оформлен в соответствии с принятыми требованиями.

Заключение. По актуальности, тематике, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. - инфекционные болезни и 1.5.11. – микробиология.

Согласна на сбор и размещение в сети интернет моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2019г.), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010.

Заведующая кафедрой инфекционных
болезней ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский
государственный университет им. Х.М.Бербекова»,
доктор медицинских наук, профессор

М.Ю.Маржохова

Кабардино-Балкарская республика,
360004, г.Нальчик, ул.Чернышевского, № 173
Тел.+7(8662)42-25-60
e-mail:yka@kbsu.ru

"ЗАВЕРЯЮ"
Ученый секретарь КБГУ
"02" 06 2023 г.

