

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Никифорова Владимира Владимировича на диссертационную работу 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 выполненной диссертационной работы. Актуальность диссертационного исследования Генераловой Л.В. обусловлена многими вызовами, связанными с пандемией COVID-19, включая полиморфность клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, высокую частоту развития осложнений, трудности диагностики, а также вопросы формирования иммунного ответа, в том числе гуморального сегмента.

Во всем мире за период пандемии COVID-19 число заболевших составило 688 989 562 человека, умерло 6 880 332 человека. Высокая патогенность вируса SARS-CoV-2 и стремительный рост заболеваемости COVID-19 во всем мире обосновали отнесение вируса ко II группу патогенности.

В Российской Федерации, тождественно другим регионам мира, условиями стремительного распространения COVID-19 являлось множество факторов. К основным факторам риска распространения заболевания относятся: высокая миграционная активность населения, аэрозольный механизм передачи, бессимптомное носительство возбудителя, которые, собственно, и обуславливают высокую контагиозность данной инфекционной болезни. Кроме того, серьезную озабоченность медицинского сообщества вызвал факт развития большого числа случаев тяжелого течения заболевания у возрастных пациентов, обусловленного наличием у них сопутствующей патологии. Данные исследований свидетельствуют о том, что ряд коморбидных заболеваний могут способствовать тяжелому и крайне тяжелому течению. В связи с этим, ранняя диагностика и выявление SARS-CoV-2, позволит своевременно начать этиотропную терапию и минимизировать риски у данной категории пациентов и в целом в популяции. Знание основных закономерностей формирования иммунного ответа при вирусных заболеваниях, а также особенностей, касающихся конкретной инфекционной патологии, даст возможность модифицировать подход к ведению пациентов с COVID-19.

Изложенные выше аргументы обосновывают актуальность и своевременность диссертационного исследования Генераловой Л.В., посвященной изучению клинико-лабораторных особенностей у пациентов с COVID-19, включая исследование некоторых аспектов гуморального ответа в динамике заболевания.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация Генераловой Л.В. базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методологических подходов. Ретроспективно проанализировано 190 историй болезни пациентов с COVID-19. Основную группу составили 206 стационарных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 различной степени тяжести, соответствующие критериям включения и исключения; группу

наблюдения (реконвалесценто́в) составили 23 человека. В работе применены современные лабораторные методы диагностики.

Используемые автором методы исследования адекватны поставленным целям и задачам, позволяют сделать научно обоснованные выводы и практические рекомендации. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой, проведенной с помощью современных методов статистического анализа; использовались методики медико-биологической статистики. Статистический анализ качественных признаков проводился с помощью критерия хи-квадрат, а при невыполнении условий этого критерия, применялся точный критерий Фишера. При анализе количественных признаков изначально 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. Все полученные результаты имеют статистическую оценку (р-значимости). Представленный материал в полной мере позволяет обосновать основные положения диссертации и сделать выводы и заключение о достоверности представленных данных. Выводы диссертации отражают суть выполненной работы, основаны на собственных результатах.

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.

Научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций. В работе представлены новые данные, касающиеся клинико-лабораторных аспектов COVID-19. Определено, что наличие у пациентов старше 60 лет коморбидной патологии: гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, наличие лимфопении и тромбоцитопении в гемограмме определяют тяжесть течения заболевания. Показано, что наличие диспепсического синдрома достоверно чаще ассоциировано с более легким течением COVID-19.

Впервые дана оценка эффективности применения ИФА в диагностике COVID-19 с определением иммуноглобулинов класса M+A к S белку SARS-CoV-2; иммуноглобулинов класса G и нейтрализующей активности к RBD домену S белка SARS-CoV-2; иммуноглобулинов класса G к Nc-белку в динамике заболевания у пациентов с различной степенью тяжести. Определен индекс avidности иммуноглобулинов класса G к RBD домену S белка SARS-CoV-2 у первично и повторно заболевших пациентов с COVID-19 показано, что низкий индекс avidности антител класса G к RBD (менее 40%) достоверно коррелирует с высокой вероятностью тяжелого течения у пациентов с COVID-19 и может служить дополнительным прогностическим фактором. Определен уровень нейтрализующих антител класса G к RBD в период госпитализации и реконвалесценции, данный показатель нейтрализующей способности avidности антител класса G к RBD может использоваться для решения вопроса о целесообразности вакцинации/ревакцинации у различных лиц .

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая и практическая значимость полученных результатов диссертационной работы Генераловой Л.В. подтверждена актуальностью выбранной темы, адекватностью поставленных цели и задач. Автором получены новые данные о клинико-лабораторной картине у стационарных пациентов COVID-19. Выявлено, что несмотря на полиморфизм клинической картины, поражение ЖКТ с развитием диспепсического синдрома коррелирует преимущественно с легким течением болезни. Проведена оценка влияния коморбидности на тяжесть течения болезни, показано, что у пациентов старше 60 лет наличие гипертонической болезни, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа способствуют тяжелому течению болезни. Дана оценка эффективности применения метода ИФА в разные сроки заболевания, которая показала, что эффективность применения 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 домена, которые составляют $52,6 \pm 3,7\%$ на 1-10 день болезни и $95,1 \pm 2,0\%$ на 11-21 день болезни.

На основании комплексного анализа клинических и лабораторных данных разработан алгоритм диагностики стационарных пациентов с COVID-19, который позволит оптимизировать тактику ведения пациентов.

Результаты диссертационной работы Генераловой Л.В. являются научно значимыми, а также могут быть использованы в практическом здравоохранении в инфектологии.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Учитывая следующие оценочные категории и критерии: цель, задачи, методический подход и полученные результаты, диссертация Л.В. Генераловой соответствует требованиям п. 2, 3 паспорта научным специальностям 3.1.22 – «Инфекционные болезни», п. 2, 3, 8 1.5.11 – «Микробиология».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основные результаты исследования отражены 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. Результаты исследований представлены на 5 научно-практических конференциях международного и всероссийского уровней. Опубликованные работы и содержание автореферата полностью соответствуют основным положениям текста диссертационной работы.

Личный вклад автора в разработку научной проблемы. Тема диссертации утверждена на Ученом Совете ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы 21.01.2021 г., и выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности учреждения. Материалы и результаты, представленные в диссертации, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автором лично проведено обобщение, обработка и анализ полученных результатов. Лично или непосредственно при личном участии подготовлены все основные публикации.

Общая структура и содержание диссертационной работы. Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к рукописям диссертации.

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», 3-х глав собственных исследований, «Заключение», «Список сокращений», «Список литературы». В разделе «Заключение» представлены выводы и практические рекомендации. Список использованной литературы включает 166 источников (30 отечественных и 136 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 34 таблицами, 31 рисунком, 3 клиническими примерами. Методы современны и адекватны поставленным задачам. Объем исследований достаточный для решения поставленных задач.

Во введении обозначена актуальность исследования и степень разработанности темы, сформулирована цель, которую полностью раскрывают поставленные задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту и данные об апробации работы.

В первой главе проведен обзор современных литературных данных. В частности, дана характеристика клинической картине COVID-19, а также освещены основные аспекты формирования иммунного ответа при данном заболевании, в том числе гуморального сегмента. Обзор позволяет дать полное представление о течении заболевания, вызванного SARS-CoV-2 в разных группах, разграниченных по критерию тяжести. Представлены современные методы лабораторной диагностики COVID-19.

Во второй главе описаны материалы и методы, используемые при выполнении исследований. Представлен и обоснован дизайн работы с включением в исследование ретроспективной (190) и основной (206) групп стационарных пациентов с диагнозом COVID-19, подтвержденным методом ОТ-ПЦР, соответствующих критериям включения и исключения. Методы современны и адекватны поставленным задачам. Объем исследований достаточный для решения поставленных задач. Комплексное обследование пациентов с COVID-19 включало общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, верификацию диагноза методом ОТ-ПЦР, инструментальные методы диагностики (КТ ОГК). Исследование уровня антител классов M+A к S-белку SARS-CoV-2; антител класса G к Nc SARS-CoV-2; антител класса G к RBD SARS-CoV-2 с определением индекса avidности и нейтрализующей способности методом ИФА. Проанализирована эффективность применения метода ИФА с целью диагностики в динамике заболевания.

В третьей главе, которая включает 4 раздела, дана ретроспективная оценка клинико-лабораторных показателей стационарных пациентов с COVID-19, клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы наблюдения с оценкой клинического течения и сопутствующей патологии в зависимости от тяжести заболевания. Определены значимые корреляционные взаимосвязи тяжести течения с клиникой, коморбидным фоном. Проанализированы демографические характеристики групп. Определены гематологические факторы риска тяжелого

течения COVID-19. Проведен анализ постковидных проявлений в группе наблюдения. Приведен клинический пример тяжелого течения COVID-19.

В четвертой главе, которая включает 3 раздела, представлены результаты исследования некоторых показателей гуморального ответа в разные сроки заболевания. Рассчитана диагностическая эффективность применения ИФА с целью детекции антител классов M+A к S-белку SARS-CoV-2; антител класса G к Nc SARS-CoV-2; антител класса G к RBD SARS-CoV-2. Проведена оценка уровня авидности антител класса G к RBD SARS-CoV-2 у первично и повторно заболевших лиц. Поведен анализ нейтрализующей активности антител класса G к RBD SARS-CoV-2 у стационарных пациентов и вакцинированных лиц в динамике. Приведено два клинической примера пациентов с COVID-19.

В пятой главе представлен усовершенствованный алгоритм диагностики стационарных пациентов с COVID-19.

В главе «Заключение» обсуждаются полученные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации являются логическим завершением диссертационной работы, выполненной на современном научно-методическом оборудовании, соответствуют поставленным задачам и целям и в полной мере отражают полученные результаты.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе соискателя нет. Имеются замечания редакционного характера, которые не влияют на общую положительную оценку выполненного исследования. В процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Какие дополнительные методы исследования вы использовали для проведения дифференциальной диагностики при постановке диагноза коронавирусная инфекция?
2. Имеются ли данные в литературе об изучении авидности при гриппе?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Заключение. Диссертационное исследование Генераловой Любови Викторовны «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 «Инфекционные болезни», 1.5.11 «Микробиология», является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решена важная научная задача, а именно: представлен клинический профиль пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в ассоциации с коморбидным статусом. А также определено диагностическое значение метода ИФА, основанное на выявлении антител классов G, M+A в разные периоды заболевания. Предложен алгоритм диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2 для стационарных пациентов, включающий наблюдение за реконвалесцентами с определением индекса авидности IgG RBD, как прогностического фактора тяжести течения, и нейтрализующей способности IgG RBD с целью решения вопроса о вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

Диссертационная работа имеет важное научно-практическое значение в области инфекционных болезней.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности и достоверности выводов, диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Генералова Л.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 «Инфекционные болезни», 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 медицинский наук, профессор
заведующий кафедрой инфекционных болезней
и эпидемиологии лечебного факультета
ФГАОУВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ



В.В. Никифоров

« 22 » сентя 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора В.В. Никифорова заверяю:

Ученый секретарь

к.м.н., доцент


О.М. Демина

Сведения об организации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Тел.+7 495 434 36 90; e- mail: rsmu@rsmu.ru сайт: <http://www.rsmu.ru>