

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора медицинских наук, доцента Панькова Александра Сергеевича
на диссертационную работу Темник Елизаветы Игоревны на тему
«Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции
COVID-19 у больных хроническим вирусным гепатитом С»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) не теряет своей актуальности в настоящее время, в связи с высокой мутационной активностью вируса, сохранением эпидемического потенциала, тяжестью исходов в определенных группах пациентов и полиморфизмом своих клинических и патогенетических проявлений. Течение COVID-19 у больных хроническим гепатитом С (ХГС) является малоизученной проблемой, несмотря на широкое распространение ХГС в Российской Федерации и частоту осложненных форм COVID-19 у пациентов с продвинутой стадией фиброза печени. Более глубокое понимание механизмов влияния двух вирусов на морфофункциональное состояние печени и течение COVID-19, помогут оптимизировать подходы к диагностике, мониторингу и лечению этой группы пациентов.

Актуальность, проведенного соискателем Темник Е.И. исследования, заключается в том, что в выполненной работе было проведено изучение клинико-лабораторных особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей у больных ХГС, в том числе в период реконвалесценции. Определение в рамках диссертационной работы клинических, лабораторных, инструментальных особенностей позволит уточнить отдельные патогенетические и патобиохимические аспекты, разработать алгоритм оценки и прогноза тяжести течения COVID-19 и

11	№ 1230/22-23-24
ЛИСТОВ	25 03 20 25
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	

установить последствия перенесенной инфекции у пациентов с хроническим поражением печени вызванным вирусом гепатита С.

Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов

Научная ценность диссертационного исследования, несомненна, как одного из немногих, посвященных отдельным патогенетическим особенностям COVID-19 у больных ХГС. Результаты работы помогут персонифицировать подходы к лечению, направленному на снижение риска тяжелых осложнений и летального исхода у больных с коинфекцией. Таким образом, работа обладает не только научной новизной, но и высокой практической значимостью для инфекционистов, гепатологов и врачей смежных специальностей.

Автором определены клинические особенности течения COVID-19 у больных ХГС, изучены лабораторные параметры, в том числе показатели липидного обмена, гемостаза, цитокинового спектра, в зависимости от степени тяжести заболевания и стадии фиброза печени. Анализ полученных результатов позволил разработать модель прогноза вероятности наступления среднетяжелой или тяжелой степени тяжести COVID-19 у больных ХГС при любой стадии фиброза. Данная математическая модель может эффективно использоваться врачами-клиницистами для определения тактики ведения пациентов при сочетании двух инфекций COVID-19 и ХГС. Заслуживает внимания представленная автором характеристика лабораторных и инструментальных данных больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной COVID-19, свидетельствующая об активизации процессов фиброгенеза и жировой дистрофии в ткани печени.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций соответствует требованиям ВАК РФ.

Представленные научные положения базируются на анализе результатов клинических и лабораторных исследований, выполненных системно, в достаточных объёмах, в соответствии с принципами доказательной медицины.

О влиянии ХГС на течение COVID-19 свидетельствуют клинические данные о повышенной частоте поражения нижних дыхательных путей (на 12,4%), желудочно-кишечного тракта (на 24,5%) и развитии геморрагического синдрома (на 24,2%) у пациентов с коинфекцией (COVID-19 + ХГС) по сравнению с моноинфекцией COVID-19. Подтверждением служат статистически значимые различия в лабораторных показателях, таких как уровень АЛТ, D-димер, фактора Виллебранда и цитокинов, что демонстрирует патофизиологические особенности заболевания у данной категории пациентов.

Выявленные нарушения в системе гемостаза, иммунного ответа и липидного обмена у пациентов с ХГС и COVID-19, различающиеся у больных с разной стадией фиброза и тяжестью инфекции, подтверждают их патогенетическую взаимосвязь. Выявление предикторов тяжести течения заболевания (АЧТВ, TNF- α , СРБ, лейкоциты) и разработка математической модели прогноза степени тяжести повышает клиническую значимость исследования и его практическую ценность.

Выявлены отдаленные последствия (через 6 месяцев) COVID-19 у пациентов с ХГС в виде прогрессирования фиброза и стеатоза печени, сохранении синдрома цитолиза и дисбаланса цитокинов, что указывает на неблагоприятное влияние COVID-19 на состояние печени у пациентов с ХГС, данный факт требует дальнейшего изучения, в том числе и для разработки стратегии реабилитации.

В целом, научные положения диссертации логично обоснованы, базируются на статистически значимых данных и находят подтверждение в

современных научных представлениях о патогенезе COVID-19 у пациентов с ХГС.

Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов исследования и обладают высокой степенью обоснованности, поскольку они подкреплены достоверными статистическими данными, клиническими и лабораторными показателями.

1. Выявленные клинические и лабораторные особенности тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ХГС подтверждаются убедительными данными о высокой частоте геморрагического синдрома, поражения дыхательной и пищеварительной систем, а также изменениями в показателях крови. Достоверность этих данных усиливается статистически значимыми различиями и их сопоставимостью с ранее опубликованными научными работами.

2. Нарушения в системах гемостаза, цитокинов и липидного обмена

Выявленные закономерности (повышение D-димера, фактора Виллебранда, IL-2, снижение IL-6, изменения в липидном спектре) обладают высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), что свидетельствует о надежности полученных результатов. Кроме того, градация тяжести заболевания и ее связь с изменениями липидного обмена и коагуляции подтверждает патогенетическую значимость этих нарушений.

3. Влияние выраженности фиброза печени на клинико-лабораторные показатели

Достоверность данного вывода обеспечивается выявленными изменениями лабораторных параметров в зависимости от стадии фиброза. Корреляция между тяжестью COVID-19 и уровнем АЛТ, ферритина, γ -глобулинов, а также параметрами липидного обмена и воспалительными маркерами подтверждает влияние ХГС на течение инфекции COVID-19.

4. Прогностическая модель тяжести течения COVID-19 при ХГС

Построение логистических моделей прогнозирования тяжести заболевания на основе ключевых биомаркеров (АЧТВ, TNF- α , СРБ, лейкоциты) с высокой чувствительностью (85,2–100%) и специфичностью (90,9–100%) свидетельствует о высокой практической значимости этого вывода. Точность модели (90,6–92,7%) подтверждает ее применимость в клинической практике.

5. Отдаленные последствия COVID-19 у больных ХГС

Вывод о прогрессировании фиброза и стеатоза печени после перенесенного COVID-19 базируется на динамическом наблюдении за пациентами и является обоснованным. Повышение маркеров воспаления и изменения в системе гемостаза спустя 6 месяцев после инфекции подтверждают длительное влияние COVID-19 на организм больных с ХГС.

Таким образом, выводы диссертации являются научно обоснованными, поскольку они опираются на достоверные статистические данные, логические взаимосвязи и соответствуют современным представлениям о патогенезе COVID-19 у пациентов с хронической патологией печени. Они имеют как теоретическую, так и практическую значимость для клинической медицины, особенно в части прогнозирования и индивидуализации терапии.

Рекомендация о дифференцированном подходе к прогнозированию тяжести COVID-19 в зависимости от стадии фиброза печени является оправданной. Выбор биомаркеров (АЧТВ для F1, TNF- α и СРБ для F2, лейкоциты и СРБ для F3) подтверждается статистически значимыми данными, установленными в исследовании. Дополнительное подтверждение обоснованности рекомендации — разработанная компьютерная программа, прошедшая государственную регистрацию, что делает метод воспроизводимым и удобным для клинического применения.

Использование модели расчета риска на основе уровней СРБ и фибриногена обосновано, поскольку эти показатели играют важную роль в патогенезе воспаления и гемостаза при COVID-19. Применение

логистической функции с пороговым значением вероятности ($p = 0,403$) подтверждается статистическими расчетами, что делает метод предсказуемым и клинически значимым.

Рекомендации по проведению лабораторного и инструментального мониторинга спустя 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов с ХГС подтверждены результатами исследования, указывающими на прогрессирование фиброза и стеатоза печени у данной категории больных. Выбор лабораторных маркеров (СРБ, АЛТ, фактор Виллебранда, АЧТВ, IL-2) соответствует выявленным в диссертации изменениям, а эластометрия является признанным неинвазивным методом оценки фиброза и стеатоза, что подтверждает клиническую целесообразность рекомендации.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Исследование вносит вклад в понимание влияния COVID-19 на течение ХГС, особенно в аспекте взаимодействия вирусной нагрузки, воспалительных процессов и коагулопатий.

Выявленные изменения в системе гемостаза, липидном обмене и цитокиновом профиле могут стать основой для дальнейших научных работ в области инфекционной гепатологии и иммунологии у данной группы больных.

Разработанные логистические модели прогнозирования тяжести течения COVID-19 у пациентов с ХГС (с чувствительностью 85,2–100% и специфичностью 90,9–100%) могут использоваться в практической работе врачей инфекционистов и для разработки персонализированных стратегий ведения таких больных.

Данные о прогрессировании фиброза и стеатоза печени спустя 6 месяцев после COVID-19 расширяют научные представления о долгосрочном влиянии коронавирусной инфекции на печень у больных с ХГС. Это может

стать основой для разработки новых подходов к реабилитации и мониторингу пациентов с ХГС после перенесенного COVID-19.

В клинической практике предложенные биомаркеры (СРБ, АЛТ, IL-2, фактор Виллебранда, АЧТВ) могут использоваться для раннего выявления тяжелых форм COVID-19 у пациентов с ХГС.

Прогностическая модель на основе лабораторных данных и стадии фиброза может помочь врачам инфекционистам и гепатологам в стратификации риска и корректировке терапии.

Разработка рекомендаций по дополнительному обследованию пациентов через 6 месяцев после COVID-19 позволит своевременно выявлять прогрессирование фиброза и стеатоза печени.

Применение эластометрии печени и лабораторных маркеров воспаления поможет индивидуализировать ведение таких пациентов и корректировать терапевтические стратегии.

Разработанное программное обеспечение, зарегистрированное в государственном реестре (№ 2024615615), может быть внедрено в медицинские учреждения для автоматизированного расчета риска тяжелого течения COVID-19 у больных с ХГС. Это позволит значительно упростить процесс оценки тяжести заболевания и повысить точность прогнозирования.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 62 отечественных и 127 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 10 рисунками.

В разделе «Введение» автор отразил актуальность темы исследования, показал заболеваемость НКИ COVID-19 и ХГС на территории России. В 1 главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей

современные представления о клинико-патогенетических особенностях новой коронавирусной инфекции и хронического гепатита С с акцентом на изменения в липидном обмене, гемостазе и цитокиновом спектре. Автор привел данные заболеваемости в мире, отдельно - в Российской Федерации. Затронул клиническую картину и диагностику НКИ и ХГС, а также факторы, влияющие на развитие и прогрессирование фиброза печени у больных ХГС, перенесших НКИ.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, четко сформулирован дизайн исследования. Для работы использовались материалы анализа клинической картины НКИ у больных ХГС, лабораторные и инструментальные методы исследования, математико-статистические методы, выполнялось построение прогностических моделей.

Результаты собственных исследований представлены в 3,4,5,6 главах.

В главе 3 автор отразил клинико-лабораторную характеристику НКИ у больных ХГС. Установил, что при НКИ у больных ХГС в 6,25 раз чаще наблюдался – геморрагический синдром, в 3,1 раза – поражение ЖКТ, в 2 раза чаще - поражение нижних дыхательных путей и в 1,9 раза чаще наблюдался синдром лихорадки. Представлена динамика показателей клинического, биохимического и иммунологического анализов крови, коагулограммы у больных НКИ в сочетании с ХГС, в том числе в зависимости от степени тяжести заболевания.

В главе 4 исследовались лабораторные особенности НКИ у больных ХГС средней и тяжелой степенью тяжести в зависимости от выраженности фиброза печени. Было выявлено, что выраженность фиброза печени влияла на лабораторные показатели больных НКИ в сочетании с ХГС: при F3 повышались значения АЛТ, СРБ, ферритина, аполипопротеинов В и их соотношение, фактор Виллебранда, IL-6, IL-4; снижалась концентрация аполипопротеина А-I, АЧТВ, IL-2 вне зависимости от степени тяжести.

В главе 5 диссертант спрогнозировал тяжесть НКИ у больных ХГС в периоде разгара. В исследование включил данные историй болезни 147 пациентов, из них тяжелую степень тяжести отмечал у 46 (46,7 %). Для оценки вероятности развития среднетяжелого и тяжелого течения заболевания на основании предикторов, полученных при поступлении пациента в стационар, использовался метод бинарной логистической регрессии. Были получены формулы для вычисления вероятности наступления среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, в том числе с учетом выраженности фиброза печени.

В главе 6 проводилось проспективное изучение особенностей течения ХГС, у пациентов, перенесших НКИ. Через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 у больных ХГС установлена тенденция к повышению выраженности фиброза и степени жировой инфильтрации печени: снижение АЧТВ у 8,2 %, ПТИ у 24,6 %, IL-2 у 53,2 %; повышение СРБ у 82,1 %, ГГТП у 43,2 %, фибриногена, фактора Виллебранда у 54,6 %, IL-1 β у 26,8 %, IL-4 у 32,4%, IL-6 у 12,1 % и TNF- α у 100 % по сравнению с больными ХГС, не болевшими COVID-19.

В главе «Заключение» автор проанализировал и обобщил собственные результаты исследований. Выводы и рекомендации являются логическим отражением результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертационного исследования и его основные результаты неоднократно докладывались и обсуждались на российских конференциях с международным участием, конгрессах. На основании собранных данных опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертационного исследования.

Данные диссертации используются в практической работе ряда лечебно-профилактических учреждений г. Самара, а также в учебном процессе на кафедрах Самарского государственного медицинского университета.

Замечания и вопросы

Автореферат в целом соответствует основным положениям и выводам диссертации, точно передавая ключевые результаты исследования. Незначительные замечания касаются детализации статистических данных и более глубокого раскрытия некоторых аспектов работы.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Почему не была построена модель прогноза развития или прогрессирования фиброза печени у больных ХГС после перенесенной инфекции COVID-19?
2. Какую терапию получали пациенты до включения в исследование и находясь в стационаре? Влияло ли назначение специфических препаратов на состояние липидного обмена, гемостаза и систему цитокинов?

Заключение

Диссертация Темник Елизаветы Игоревны на тему: «Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим вирусным гепатитом С», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по прогнозированию тяжести течения COVID-19 у больных ХГС на основании установленных клинико-лабораторных и инструментальных особенностей с

учетом выраженности фиброза печени, что имеем существенное научно-практическое значение для специальности инфекционные болезни. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Е.И. Темник полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой
эпидемиологии и инфекционных болезней
ФГБОУ ВО ОрГМУ минздрава России
доктор медицинских наук;
доцент

Александр Сергеевич Паньков

« 10 » марта 2025 г.



460004, г. Оренбург, ул. Зиновьева, 2
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
E-mail: k_epidem@orgma.ru
телефон 8 (3532) 56-02-23
<https://www.orgma.ru/>

С отрывом

опубликовано

15.03.2025 г.