

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дамира Асхатовича Валишина по диссертации 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 диссертационной работы

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ) и хронический вирусный гепатит С (ХВГС) продолжают оставаться значимыми проблемами глобального здравоохранения. Оба заболевания характеризуются высокой распространенностью и значительными социально-экономическими последствиями. Инфекция COVID-19 проявляется широким спектром клинических форм – от бессимптомного течения до тяжелой пневмонии и полиорганной недостаточности. В свою очередь, латентное течение хронического гепатита С со временем может приводить к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Исследование взаимного влияния SARS-CoV-2 и HCV остается актуальной задачей, так как оба вируса воздействуют на иммунную систему, вызывая её дисфункцию. Известно, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени риск тяжелого течения COVID-19 возрастает. Понимание механизмов взаимодействия двух инфекций, НКИ и ХГС, поможет разработать более эффективные стратегии ведения пациентов, минимизировать осложнения и улучшить прогноз лечения и исход заболеваний.

Автор ставит перед собой цель исследования – изучить клинико-лабораторные и инструментальные характеристики течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хроническим гепатитом С.

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией, является актуальной и позволяет определить клинико-лабораторные особенности суперинфицирования SARS-CoV-2 и HCV для решения важных практических задач по прогнозу тяжести течения НКИ и оценке влияния данной инфекции на течение ХГС.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

7	№ 1230/02-23-23
листов	25 03 2025
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
тел./факс +7(846) 374-10-03	

Автором получены дополнительные сведения об особенностях течения и исходах НКИ у больных ХГС. Установлена патогенетическая значимость изменений отдельных показателей липидного обмена (в том числе аполипопротеинов А-1 и В), показателей гемостаза (фактор Виллебранда), выявлены изменения в системе цитокинов (дисбаланс про- и противовоспалительных интерлейкинов) у исследуемой когорты больных, что дополняет представление о патогенезе сочетанной патологии.

Кроме того, было оценено функциональное состояние печени у больных ХГС в периоде разгара НКИ в зависимости от степени тяжести и выраженности фиброза печени. Впервые разработаны дополнительные критерии прогнозирования тяжести течения НКИ у больных ХГС, в том числе в зависимости от стадии фиброза печени. Важное значение для дальнейшего изучения патогенетических аспектов НКИ является анализ отдаленных последствий перенесенной НКИ у больных ХГС, включая изменения в результатах лабораторного и инструментального обследования пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основные положения и выводы диссертационной работы с учетом углубленного лабораторного и инструментального обследования на достаточном числе пациентов вносят значительный вклад в понимание особенностей течения НКИ COVID-19 у больных с ХГС. Важное научное значение отводится установленным взаимосвязям отдельных маркеров дисфункции иммунной системы, гемостаза и нарушения липидного обмена.

Практическое значение результатов проведенного исследования доказано выявлением наиболее информативных предикторов тяжести течения НКИ у больных ХГС, разработанным комплексом математических моделей на основе логистического анализа, которые позволяют с высоким индексом точности прогнозировать развитие средней или тяжелой степени тяжести НКИ у больных ХГС, а также определять вероятность тяжести течения НКИ в зависимости от выраженности фиброза печени у больных ХГС. Установлено, что продвинутый фиброз влияет на степень тяжести НКИ.

Отдельные положения теоретического и практического характера внедрены в курс лекций и практические занятия по инфекционным болезням со студентами, ординаторами и слушателями факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. В дальнейшем, материалы диссертационного исследования могут найти широкое применение во всех специализированных отделениях

амбулаторно-поликлинического звена и стационарах для ведения больных НКИ в сочетании с ХГС. Основные положения диссертации целесообразно включить в лекции для студентов медицинских вузов, слушателей учреждений непрерывного профессионального образования по курсу инфекционные болезни.

Проведенное автором исследование, несомненно, имеет как теоретическую, так и практическую значимость и может быть рекомендовано для использования в практике не только врачей инфекционистов, но и терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, врачей общей практики.

Структура и оформление диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы, который включает 189 источников, в том числе 62 российских и 127 зарубежных. Текст иллюстрирован 10 рисунками и содержит 35 таблиц.

Структура и содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате, полностью соответствуют теме диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью соответствуют существующим требованиям.

В разделе «Введение» обоснована актуальность диссертационного исследования, отражена степень разработанности темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, материалы и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту; отражены степень достоверности и апробации работы, личный вклад автора, внедрение результатов исследования.

В обзоре литературы (Глава первая) Темник Е. И. использовала достаточный литературный материал, позволяющий в полной мере оценить современные представления о патогенетических особенностях НКИ COVID-19 и ХГС, специфике изменений отдельных лабораторных и инструментальных показателей при каждой инфекции, а также способах прогнозирования течения и исходов инфекций.

Во второй главе отражены материалы и методы научного исследования.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для

проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

Глава третья посвящена клинико-лабораторной характеристике больных НКИ в сочетании с ХГС. Автором отмечено, что у всех больных НКИ в сочетании с 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. Были проанализированы результаты развернутого биохимического анализа крови, цитокинового спектра, липидного профиля, отдельных показателей гемостаза, у больных НКИ в сочетании с ХГС (n=147), а также в группе сравнения (n=81) - больных НКИ без ХГС. По данным общеклинического и биохимического исследований крови наблюдались: лейкопения у 19,7%, тромбоцитопения у 32,3 %, повышение АЛТ в 2,3 раза у 86,4%, АСТ в 1,6 раз у 59,2%, ГГТП в 1,1 раз у 51,7%, СРБ в 1,4 раза у 100%, ферритина в 1,2 раза у 100% по сравнению с группой сравнения. При исследовании цитокинового спектра крови было отмечено снижение концентрации провоспалительного цитокина (IL-6) в 1,1 раза у 20,1 % пациентов, и повышение уровня противовоспалительного цитокина (IL-2) в 10 раз у 100 % больных НКИ в сочетании с ХГС по сравнению с группой больных моноинфекцией НКИ. Изменения в липидном спектре у больных НКИ в сочетании с ХГС характеризуются: увеличением содержания аполипопротеина В в 1,5 раза и снижением концентрации аполипопротеина А-I в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Обращало на себя внимание также повышение фактора Виллебранда в 1,3 раза у больных основной группы по сравнению с пациентами НКИ без сопутствующего ХГС.

Глава четвертая посвящена исследованию лабораторных особенностей НКИ у больных ХГС в зависимости от выраженности фиброза печени. Для больных новой коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженным фиброзом печени F3 в периоде разгара болезни характерно: повышение γ -глобулинов, креатинина, АЛТ, СРБ, ферритина, аполипопротеинов В и их соотношения, фактора Виллебранда, IL-6, IL-4; снижением концентрации аполипопротеина А-I, АЧТВ, IL-2.

Глава пятая посвящена выявлению наиболее информативных предикторов прогнозирования тяжести течения НКИ COVID-19 у больных ХГС методом логистического анализа и разработке моделей среднетяжелого и тяжелого течения НКИ у больных ХГС. Также была создана модель прогноза тяжести течения НКИ у больных ХГС в зависимости от выраженности фиброза печени. Обе модели имеют

высокий индекс точности, позволят врачу любой специальности достаточно просто и доступно с помощью компьютерной программы оценить риски возможного развития тяжелого течения НКИ у больных ХГС и скорректировать тактику ведения и лечения пациента.

Глава шестая посвящена проспективному исследованию (6 месяцев наблюдения) больных ХГС, перенесших НКИ. Через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 у больных ХГС наблюдались: нормализация общеклинического анализа крови у 92,4 % пациентов; более низкие значения альбумина, АЧТВ, ПТИ, IL-2 у 53,2 % больных основной группы по сравнению с пациентами ХГС не болевшими COVID-19; более высокие значения лимфоцитов, СРБ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, фибриногена, фактора Виллебранда, IL-1 β у 26,8 %, IL-4 у 32,4%, IL-6 у 12,1 %, IL-10 и TNF- α у 100% по сравнению с больными ХГС, не болевшими COVID-19. В основной группе наблюдения после перенесенной НКИ COVID-19 отмечено снижение количества пациентов со слабовыраженным и увеличение с выраженным фиброзом печени F3 и появление больных с F4. При сравнении результатов неинвазивной диагностики стеатоза печени методом оценки контролируемого параметра затухания ультразвука у больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 наблюдалось преобладание пациентов с S2 и S3 по сравнению с контрольной группой.

В главе «Заключение» приведено обобщение полученных результатов выполненного исследования.

Выводы диссертационной работы вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 работы - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. Получен 1 патент на изобретение, разработано 2 программы для ЭВМ.

Данные диссертации используются в практической работе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом исследуемого материала, использованием современных методов исследования, статистического анализа обработки данных.

Так в соответствии с целью работы было проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование пациентов с подтвержденными диагнозами новой коронавирусной инфекции COVID-19 и хроническим гепатитом С. Исследование состояло из трех этапов: I этап - обсервационное исследование; II и III этапы - проспективное исследование. На период начала проведения диссертационного исследования под наблюдением находилось 228 пациентов, из них: 1-я группа (n=147) - больные COVID-19 в сочетании с ХГС, 2-я группа (n=81) - больные COVID-19 без ХГС; 3-я группа (n=94) - пациенты с ХГС. Автором логично определен дизайн исследования, а также критерии включения и исключения.

В методическом отношении диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, основана на методах научного прогнозирования и принципах доказательной медицины.

Математико-статистическая обработка данных исследования убедительно обосновывает достоверность научных положений, выдвигаемых автором выводов и практических рекомендаций. Выводы и рекомендации целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации, соответствуют поставленным задачам.

Личное участие автора

Темник Е. И. самостоятельно осуществляла планирование диссертационного исследования, анализировала данные современной научной литературы, лично проводила клиническое обследование больных, участвовала в лечении и ведении пациентов, в организации и проведении лабораторной диагностики, самостоятельно проводила тестирование и апробацию разработанных программ. Автор лично разработал базу данных и индивидуальную карту больного НКИ в сочетании с ХГС, самостоятельно анализировал стационарные медицинские карты пациентов; лично проводил статистическую обработку полученных данных и обобщал результаты исследования. Участие автора на всех этапах работы не вызывает сомнения.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают её значимости и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Насколько репрезентативна доказательная база исследования по последствиям перенесенной НКИ у больных ХГС?

2. С чем, на Ваш взгляд, связано настолько выраженное повышение противовоспалительного цитокина IL-2 у больных основной группы?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Темник Елизаветы Игоревны «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 завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке влияния стадии фиброза печени при ХГС на степень тяжести новой коронавирусной инфекции и прогнозу тяжелого течения COVID-19 при суперинфекции ХГС/НКИ, что имеет важное значение для инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 года № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 года), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.061.08

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Валишин Д. А.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3;
8 (347) 272-41-73; bashsmu@yandex.ru; <https://34ashsmu.ru/>

ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Сотрудник факсимильной связи