

официального оппонента, профессора кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Наумовой Елизаветы Александровны на диссертационную работу Дуброва Владислава Александровича «Клинико-патогенетические особенности и прогнозирование отдаленных исходов пневмонии у больных, перенесших COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Актуальность выполненного исследования

Одним из наиболее сложных вызовов современной медицины стала пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, причем, как в сфере практики, так и в вопросах фундаментальной науки. Клинические особенности COVID-19 варьировались от бессимптомных пациентов до пациентов с тяжелым течением пневмонии, с обширными легочными рентгенологическими признаками с последующими осложнениями в виде легочного фиброза, протекающим с остаточными респираторными симптомами, такими как одышка и кашель в течение длительного времени.

Владиславом Александровичем впервые проведено целостное исследование клинико-лабораторных показателей, параметров функции внешнего дыхания, показателей компьютерной томограммы легких у пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии (ПКА) с дальнейшим прогнозированием развития у этих пациентов фиброза легких. Работа подчеркивает значимость интегративного подхода к анализу показателей, характеризующих функциональное состояние респираторной системы и активность воспалительного процесса, предложенных в рамках исследования.

На современном этапе оценка клинико-лабораторных показателей, параметров функции внешнего дыхания и данных компьютерной томограммы легких становится неотъемлемой частью диагностики легочного фиброза, а также

критически важным аспектом его индивидуального прогнозирования. Дыхательная недостаточность, как фактор респираторных изменений, выражена наиболее значительно у пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии. Это требует углубленного изучения механизмов развития данных изменений, их взаимосвязи, а также влияния на долгосрочный прогноз этих пациентов.

Важное практическое значение имеют биомаркеры воспалительного ответа, такие как бетта-трансформирующий фактор роста и С-реактивный белок, показатели функции внешнего дыхания, данные томограммы легких в динамике наблюдения за больными. Несмотря на достижения современной пульмонологии, остается необходимость разработки новых подходов к диагностике и прогнозированию легочного фиброза с учетом тяжелого течения ковид-ассоциированной пневмонии.

В данной связи тема исследования, посвященная изучению клинико-патогенетических особенностей ковид-ассоциированной пневмонии и выделению значимых её факторов, влияющих на отдаленный прогноз развития легочного фиброза, является весьма актуальной как с точки зрения научных интересов, так и клинической ориентированности, оценки качества патогенетической терапии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа базируется на данных проспективного клинического исследования, охватывающего значительный объем пациентов (123 человека), что позволяет провести разносторонний статистический анализ полученных результатов. Исследование проводилось в три этапа: верификация диагноза у пациентов на первом этапе, формирование исследовательских групп (пациенты терапевтического отделения, пациенты реанимационного отделения, контрольная группа), выявление характеристик каждой из групп – на

втором этапе исследования, динамическое наблюдение в течение 1 года (через 1, 6 и 12 месяцев) – на третьем этапе исследования.

Таким образом, было обследовано 98 больных ковид-ассоциированной пневмонией для выявления возможного среднесрочного и долгосрочного остаточного повреждения легких. После полученных прогностических уравнений была проведена их проверка на репрезентативной группе лиц (45 больных), которые также лечились в стационаре по поводу ковид-ассоциированной пневмонии, но в более поздний период.

Собран достаточный объем первичного материала (индивидуальные медицинские карты пациентов, участвовавших в исследовании; данные проведенных лабораторных и иммуноферментных исследований, компьютерной спирометрии, компьютерной томограммы органов грудной клетки); использовались разнообразные методы математической и статистической обработки полученных данных, соблюден регламент дизайна диссертационного исследования.

В результате автором доказана прогностическая значимость уровня фермента β -трансформирующего фактора роста и С-реактивного белка для прогнозирования формирования фибротических изменений легочной ткани у больных ковид-ассоциированной пневмонией в длительном восстановительном периоде, а также разработаны прогностически точные оценочные таблицы и математические модели определения возможного развития фибротических изменений в легких.

Научная новизна и достоверность положений, выводов и рекомендаций

Рецензируемое исследование обладает значительной научной новизной, что подтверждается следующими ключевыми результатами:

1. Тяжесть течения ковид-ассоциированной пневмонии зависит от возраста пациентов, клинико-anamnestической картины заболевания при обследовании. Выраженность изменений показателей воспалительных маркеров сыворотки крови и функции внешнего дыхания также зависят от тяжести течения болезни.

2. У больных с ковид-ассоциированной пневмонией преобладают изменения ФВД по рестриктивному типу. Факторы, которые могут указывать на сохранение нарушений ФВД более 6 месяцев: длительность самолечения до госпитализации, лимфоцитоз, высокая частота дыхательных движений, длительность лихорадки и кашля ($p < 0,05$).

3. Частота сохранения изменений КТ ОГК у пациентов с ПКА тяжелого течения, также как и нормализация показателей томографической картины в течение 6 и 12 месяцев после перенесенной болезни зависит от выраженности дыхательной недостаточности, уровней фермента β -трансформирующего фактора роста и С-реактивного белка на момент госпитализации, сохранения изменений ФВД через 3 месяца после перенесенной пневмонии, длительности лихорадочного периода и кашля более 10 суток от начала заболевания.

4. Уровни β -трансформирующего фактора роста свыше 21000 пг/мл и С-реактивного белка свыше 87 мг/л на момент госпитализации больных можно расценивать как независимые прогностические предикторы неблагоприятного исхода ковид-ассоциированной пневмонии.

5. Разработанные оценочные таблицы и математические модели по полученным при госпитализации больных данным позволят прогнозировать возможное развитие отдаленных (фибротических) изменений в легких через 12 месяцев после клинического выздоровления с точностью 90,9% (95% ДИ: 84,9-96,9%).

Полученные результаты в значительной мере раскрывают механизмы возможного развития отдаленных последствий перенесенного COVID-19 и открывают новые научно обоснованные подходы к их прогнозированию и лечению.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертационного исследования, принципиальных замечаний по его структуре и содержанию нет.

Научно-практическая значимость диссертации

По результатам исследования работа имеет как научную, так и практическую значимость. С научной точки зрения, получены уточненные научные данные по возможным отдаленным последствиям ковид-ассоциированной пневмонии в процессе динамического наблюдения за больными в течение года, а кроме того – математическая модель прогноза развития возможных отдаленных фиброзных изменений легких у больных, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию.

Практическая ценность обусловлена следующими результатами:

- доказана вариативность характеристик развития ПКА тяжелого и крайне тяжелого течения в зависимости от пола и возраста пациентов (в частности, мужчины в старшей возрастной группе имели статистически значимо более тяжелое течение пневмонии ковид-ассоциированной);

- установлены факторы, свидетельствующие о сохранении нарушения функций внешнего дыхания в периоде более 6 месяцев, а также установлено, что нарушения функций внешнего дыхания являются заметным признаком пневмонии тяжелого и крайне тяжелого течения (75% больных);

- доказана прогностическая значимость уровня β -трансформирующего фактора роста и С-реактивного белка для прогнозирования формирования фибротических изменений легочной ткани больных ковид-ассоциированной пневмонией через 6 месяцев и 1 год после выздоровления, установлены показания этих факторов для включения в группу риска;

- рекомендуются к применению разработанные оценочные таблицы и математические модели, которые позволяют по клинико-анамнестическим, лабораторным показателям и спирографическим данным, полученным у больных при госпитализации, прогнозировать возможное развитие отдаленных изменений через 6 и 12 месяцев с точностью 90,9%.

Данные выводы имеют широкие перспективы для внедрения в клиническую практику, обеспечивая своевременные диагностические и лечебные мероприятия.

Основные положения диссертации описаны в 8 печатных работах, из них 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертационных исследований (в том числе 1 статья – в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Кроме того, имеются зарегистрированные объекты интеллектуальной собственности: 1 свидетельство о регистрации базы данных и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и содержание диссертации

Общий объем диссертационного исследования – 144 страницы печатного текста, включающего 26 иллюстраций и 19 таблиц. Имеет следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературных источников, состоящий из 173 источников, в том числе 21 отечественных и 152 зарубежных.

Диссертация написана грамотным языком, построена логично, изложена связно и воспринимается достаточно легко. Приведенные аргументы достаточно убедительны и подтверждены имеющимися исследованиями. Иллюстрации и таблицы полностью соответствуют содержанию.

Замечания

Содержательная часть работы выполнена на высоком уровне, принципиальных замечаний не имеется. Тем не менее, в рамках дальнейших дискуссий возникают следующие вопросы:

1. Какой из предложенных факторов (β -трансформирующий фактор роста, С-реактивный белок, данные спирограммы или КТ ОГК) обладает наибольшей прогностической значимостью формирования фибротических изменений легочной ткани у больных ковид-ассоциированной пневмонией через 6 месяцев и 1 год после выздоровления?

2. Возможно ли формирование рекомендаций по профилактике и лечению респираторных осложнений на основании оценки функции внешнего дыхания в стационарный период лечения?

Отмеченные вопросы требуют уточнения, однако они не снижают высокой научной и практической ценности работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Дуброва Владислава Александровича на тему: «Клинико-патогенетические особенности и прогнозирование отдаленных исходов пневмонии у больных, перенесших COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной научной задачи современной клиники внутренних болезней по оптимизации прогноза отдаленных исходов пневмонии у больных, перенесших COVID-19.

По актуальности, объему исследуемого материала, методическому уровню, обоснованности выводов, научной и практической значимости диссертационная работа Дуброва Владислава Александровича соответствует тре-

