

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дударева Михаила Валерьевича о научно-практической ценности диссертации Ахмедова Фархода Сухробовича на тему: «Клинико-патогенетические особенности и структура осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 в отдалённые сроки», представленной к защите в Диссертационный Совет 6D.KOA-008 при ГОУ Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность проблемы. «Постковидный синдром» на сегодняшний день остаётся в центре внимания врачей различных специальностей. Имеются убедительные данные, что последствия пандемии COVID-19 весьма неблагоприятно сказываются на здоровье населения, нередко сопровождаясь развитием жизнеугрожающих осложнений. К настоящему времени доказано, что возникающее в ответ на инфекцию системное иммунное воспаление лежит в основе длительно сохраняющихся патологических изменений в различных органах и системах организма после перенесенного заболевания. Так, частым следствием вирусной пневмонии становится диффузный интерстициальный легочный фиброз, выраженность которого определяется объемом поражения легочной ткани в острый период заболевания, а также – глубиной микроциркуляторных нарушений. Прогрессирование пневмофиброза и утрата активной паренхимы ведет к снижению жизненной емкости и перфузионной способности легких, что, в конечном итоге, обуславливает хроническую гипоксемию и гипоксию, а также нарастающее повышение давления в системе легочной артерии с развитием синдрома «легочного сердца». Не являются редкими и кардиальные последствия COVID-19. Так, описанные ранее кардиосклеротические изменения у

перенесших заболевание могут быть следствием как непосредственного цитопатического эффекта SARS-CoV-2, обуславливающего гибель кардиомиоцитов, так и связанной с блокадой S-белком вируса АПФ-2-стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящей к вторичному гиперальдостеронизму; важную патогенетическую роль здесь могут играть хроническая гипоксия и увеличение постнагрузки. Кроме того, весомое значение в формировании последствий и осложнений коронавирусной инфекции может принадлежать стойким реологическим нарушениям, отличающимся резистентностью к антикоагулянтами различных классов. По-видимому, упомянутые процессы, в сочетании с системным иммунным воспалением, нейроэндокринными и метаболическими нарушениями, определяют полиорганный характер последствий заболевания. Примечательно, что последние могут приобретать серьезное прогностическое значение даже при относительно благоприятном течении острого периода инфекции SARS-CoV-2. Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование Ахмедова Ф.С. имеет важное значение для медицинской науки и клинической практики.

Научные положения, выводы и практические рекомендации.

Автором адекватно сформулированы цель и задачи исследования. Фактические результаты работы базируются на длительном (в течение 1 года) динамическом наблюдении 615 пациентов, что составляет достаточный информационный массив. Использование современных методических и диагностических подходов позволило автору успешно подойти к вопросу прогнозирования последствий коронавирусной инфекции. В работе использован системный анализ клинических данных и лабораторно-инструментальных параметров пациентов в постковидном периоде. Статистический анализ включал расчет необходимого объема выборки, оценку нормальности распределения значений показателей, определение достоверности различий в сравниваемых группах и в динамике наблюдения; использованы результаты корреляционного анализа. Дизайн выполненного

исследования в полной мере отвечает цели и задачам работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы. Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. В работе представлена динамическая клинико-патогенетическая характеристика состояния сердечно-сосудистой и респираторной систем у пациентов в постковидном периоде. Показано, что для перенесших коронавирусную инфекцию характерны гиперкоагуляционные расстройства, артериальная гипертензия, аритмии, стойкие нарушения вентиляционной функции легких. Проведён анализ клинических симптомов, представлено их патогенетическое толкование, в т.ч., с позиции иммуно-воспалительных изменений; представлена характеристика бактериальной и грибковой микрофлоры бронхолёгочной системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Обоснована целесообразность проведения динамического наблюдения за лицами, переболевшими COVID-19, включая оценку результатов бактериологического исследования мокроты, компьютерной томографии легких, сывороточного уровня прокальцитонина, иммунологического обследования. Предложены различные варианты фармакологической коррекции возможных нарушений.

Содержание диссертации и автореферата, их соответствие специальности по которой она представлена к защите. Диссертационная работа написана в традиционном стиле в соответствии с поставленной целью и задачами. Во «Введении» раскрыта актуальность проблемы последствий COVID-19, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертационной работы проведен подробный анализ патофизиологических аспектов поражения органов и систем при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Представлены сведения о результатах

выполненных ранее исследований, акцентировано внимание на нерешенных вопросах проблемы последствий коронавирусной инфекции. Большое внимание уделено анализу работ, посвященных патофизиологии иммунного ответа организма при данном заболевании. В данной главе сделан основной упор на физиологических изменениях цитокинов, иммунологического ответа организма.

Во второй главе сформулированы критерии включения и исключения, представлена общая клиническая характеристика лиц, включенных в исследование; автором поведено длительное динамическое наблюдение за 615 пациентами в постковидном периоде. Дано описание использованных в работе диагностических методик, включая бактериологические, микологические исследования, оценку функции внешнего дыхания и другие. Кроме того, представлена характеристика статистических методов, использованных в работе.

Третья глава диссертационной работы посвящена анализу осложнений, структуре и частоте клинических симптомов в постковидном периоде. Анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных обследованных пациентов проведен с учётом периода госпитализации, длительности гормональной терапии, длительности заболевания. Анализ результатов проводился с учетом наличия коморбидной и сопутствующей патологии включенных в исследование пациентов. Оценка параметров функции внешнего дыхания позволила констатировать в постковидном периоде бронхообструктивных и рестриктивных патологических изменений. Представлена бактериологическая характеристика мокроты с указанием конкретной бактериальной и грибковой флоры, что определяет особенности иммунного ответа макроорганизма. В частности, в мокроте пациентов зарегистрирован рост 5 видов дрожжевых и 3-х видов плесневых грибов. В целом был зафиксирован рост 94 культур грибов, из которых 89 (94,6%) составила микрофлора, выращенная дрожжевыми видами грибов.

Четвертая глава посвящена характеристике иммунного ответа организма пациента в отдалённом постковидном периоде. Анализ результатов исследования субпопуляционного состава мононуклеарных клеток крови показал снижение процентного и абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, на фоне некоторого повышения процентного и абсолютного количества CD20⁺-лимфоцитов.

Автор делает предположение о высокой степени вовлечения иммунокомпетентных клеток макроорганизма в патологический процесс. Исследование иммуноглобулинов позволил зафиксировать максимальный уровень IgA крови через 2-3 недели после вирусной антигенной нагрузки и его «фиксацию» на высоком уровне в течение длительного времени. Показано, что IgM начинают вырабатываться на 6-7 сутки от начала заболевания, достигая максимальных значений в течение недели; снижение их уровня происходит постепенно 4 недель. Большое практическое значение имеют результаты исследования уровня IgG, в наибольшей степени «ответственных» за формирование иммунитета к коронавирусной инфекции. Так, средний уровень IgG в крови пациентов был невысоким, составив $13,5 \pm 0,4$. Вместе с тем, у части пациентов регистрировались высокие уровни IgG ($20,1 \pm 0,4$), что позволяет предположить формирование стойкого иммунитета после вирусной атаки. В целом, автор полагает, что у большого числа переболевших коронавирусной инфекцией имеет место иммунодефицит, что ставит вопрос о целесообразности применения у них иммуномодуляторов.

Пятая глава диссертации, с учетом поставленной в работе задачи, была посвящена анализу стационарного этапа терапии. Автором установлены предикторы летальных исходов заболевания, среди которых ведущее место занимают гендерная принадлежность (мужской пол), возраст (более 70 лет), лимфоцитопения, повышенные уровни D-димера, прокальцитонина (более $0,6$ нг/мл), глюкозы крови (более $9,2$ ммоль/л), Т-тропонина (более 22 пг/мл). По данным автора, у пациентов, умерших в острый период заболевания, часто регистрировалась дилатация камер сердца. В заключении главы предложен алгоритм диагностики скрытых (субклинических) нарушений у пациентов в постковидном периоде, научно-обоснованы методы их медикаментозной коррекции.

Заключительная глава диссертационной работы представлена критическим анализом и патогенетическим толкованием собственных данных с учетом результатов ранее выполненных исследований.

Сформулированные выводы в полной мере соответствуют поставленным задачам.

Следует положительно отметить, что диссертационная работа Ахмедова Ф.С. иллюстрирована клиническими примерами

Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте РТ. Опубликованные работы достаточно полно отражают сформулированные в диссертации основные научные положения, результаты, выводы и заключение. Количество и качество опубликованных работ соответствует кандидатской диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертационной работе Ахмедова Ф.С. нет.

Заключение

Диссертационная работа Ахмедова Фархода Сухробовича на тему: «Клинико-патогенетические особенности и структура осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 в отдалённые сроки», по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой затронута важная проблема для врачей множества специальностей проблема лечения и профилактики постковидного синдрома. Диссертационная работа имеет высокую научно-практическую ценность и по объёму выполненных исследований и методическому подходу, полностью соответствует требованиям раздела 3, пунктов 31, 33, 34 «Порядок присуждения учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня, 2021 года, № 267, (с внесением изменений и дополнений 26 июня 2023 года №295), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени

7