

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Абулдиновой Ольги Александровны «Клинико-функциональное состояние бронхолегочной системы и микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы выполненного исследования

Новая коронавирусная инфекция по-прежнему сохраняет статус приоритетной медико-социальной проблемы внутренней медицины, несмотря на официальное объявление Всемирной организацией здравоохранения о завершении пандемии 5 мая 2023 года. Это обусловлено целым рядом обстоятельств, среди которых ведущее место занимает не только сохраняющаяся циркуляция возбудителя с непрерывной эволюцией его антигенной структуры (накопление мутаций в S-белке и генах репликативного комплекса), но и формирование колоссальной по своим масштабам когорты реконвалесцентов, страдающих отдаленными последствиями инфекции. Приведенные автором эпидемиологические данные, согласно которым в мире инфицирование SARS-CoV-2 зафиксировано более чем у 700 миллионов человек, а число лиц, страдающих постковидным синдромом, по меньшей мере достигает 65 миллионов, наглядно демонстрируют, что речь идет о патологии, выходящей далеко за рамки острого инфекционного эпизода и приобретающей черты хронического полисистемного страдания.

Принципиально важным с патофизиологических позиций представляется то обстоятельство, что центральным звеном патогенеза тяжелых и осложненных форм COVID-19 является не столько прямое цитопатическое действие вируса на альвеолярный эпителий, сколько системное поражение сосудистого эндотелия. Соискатель совершенно справедливо акцентирует внимание на том, что взаимодействие вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (ACEII), широко экспрессированным в эндотелии артериального и венозного русла, запускает каскад событий – эндотелиит, дисбаланс вазоактивных пептидов, накопление ангиотензина II, высвобождение фактора фон Виллебранда, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена, – конечным итогом которых становится формирование протромботического состояния и микрососудистого тромбоза. Данные о выявлении микротромбоза при

патологоанатомическом исследовании у 91,3% умерших пациентов служат веским аргументом в пользу того, что именно дисфункция микроциркуляторного русла является тем универсальным механизмом, который определяет тяжесть течения заболевания и его исходы.

В этой связи диагностический вакуум, существующий в области неинвазивной прижизненной оценки состояния микроциркуляции при COVID-19, представляется особенно ощутимым. Несмотря на наличие обширного арсенала шкал стратификации тяжести внебольничных пневмоний, в реальной клинической практике сохраняется значительная доля субъективизма, обусловленная, как верно отмечает диссертант, недостаточным учетом динамики микроциркуляторных нарушений в органах и тканях. Прежняя парадигма, согласно которой выраженные расстройства микроциркуляции свойственны лишь тяжелым формам поражения нижних дыхательных путей, была серьезно поколеблена пандемией COVID-19, что требует пересмотра подходов к ранней верификации сосудистых нарушений.

Особую теоретическую и практическую остроту приобретает вопрос прогнозирования постковидного синдрома на ранних сроках заболевания. Учитывая, что данное состояние развивается, по данным литературы, у 50-70% госпитализированных и 10-30% амбулаторных пациентов, разработка предиктивных моделей, основанных на объективных инструментальных параметрах микрогемодинамики, представляется крайне своевременной задачей. Именно в этом контексте обращение автора к методам лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и фотоплетизмографии – технологиям, позволяющим дифференцированно анализировать активные (нейрогенные, миогенные, эндотелиальные) и пассивные (реологические) механизмы регуляции тканевого кровотока, - следует признать научно обоснованным и методологически перспективным. Таким образом, актуальность рецензируемой работы не вызывает ни малейших сомнений.

Научная новизна исследования

Анализ представленных материалов позволяет утверждать, что соискателем получен ряд приоритетных научных результатов. Впервые с применением количественной оценки установлены клинико-функциональные особенности состояния бронхолегочной системы у пациентов с различными клиническими вариантами респираторной формы новой коронавирусной инфекции (COVID-19-ассоциированной пневмонии и поражения только верхних дыхательных путей) в их сопряжении с параметрами периферической микроциркуляции. Принципиально важным является установленный автором факт, что у 78,6% больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией формируется застойно-стазический тип

гемоциркуляции со снижением показателя микроциркуляции на 45,3% и индекса эффективности микроциркуляции на 52,7% относительно нормы.

Несомненной новизной обладает доказанное автором положение о том, что у подавляющего большинства лиц с последующим развитием постковидного синдрома данный патологический тип микроциркуляции сохраняется на протяжении 12 месяцев наблюдения, что позволяет рассматривать его в качестве самостоятельного предиктора неблагоприятного течения реконвалесцентного периода. Впервые установлена достоверная корреляционная зависимость между снижением параметров микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии, снижением вентиляционных показателей (объема форсированного выдоха за первую секунду, индекса Тиффно) и уменьшением толерантности к физической нагрузке, оцениваемой посредством шестиминутного шагового теста.

Наконец, важнейшим элементом научной новизны является разработка с помощью многофакторного регрессионного и ROC-анализа математической модели раннего прогнозирования постковидного синдрома, базирующейся на трех независимых предикторах – резерве капиллярного кровотока, типе пульсовой кривой А и индексе Тиффно, определяемых в первые 72 часа заболевания. Закономерным практическим воплощением этих результатов стало получение патента на изобретение № 2817216.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация построена по традиционной для квалификационных работ данного профиля схеме и изложена на 160 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 264 источника (165 отечественных и 99 зарубежных). Текст иллюстрирован 13 таблицами и 4 рисунками. Соотношение отечественных и иностранных источников представляется сбалансированным, а доля работ последних лет свидетельствует о хорошей осведомленности автора о современном состоянии проблемы.

Введение составлено в полном соответствии с предъявляемыми требованиями. Логически выверенно сформулированы актуальность, степень разработанности темы, цель и четыре корреспондирующих ей задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Цель исследования – изучение клинико-функциональных особенностей состояния бронхолегочной системы и микроциркуляции у пациентов с различными проявлениями респираторной

формы COVID-19 – определена корректно, а декомпозиция ее на четыре задачи логична и непротиворечива. Три положения, выносимые на защиту, адекватно отражают основное содержание работы.

Обзор литературы (глава 1) представляет собой обстоятельное аналитическое повествование, структурированное в пять подразделов. Автор последовательно рассматривает современные представления об эпидемиологии, клиническом течении и диагностике COVID-19, особенности микроциркуляции при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы, диагностические возможности лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии, клинику постковидного синдрома и состояние функции внешнего дыхания у реконвалесцентов. Особенно следует отметить методологически грамотное изложение патофизиологического подраздела 1.2, в котором автор демонстрирует глубокое понимание механизмов эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса, роли NO-синтазы, процессов миграции воспалительных клеток и экспрессии молекул адгезии (Е-селектина) на эндотелии посткапиллярных венул. Подраздел, посвященный механизмам ACEII-опосредованного проникновения вируса и развития эндотелиита, изложен на современном уровне. Обзор литературы построен логично: автор движется от общих эпидемиологических представлений к частным патогенетическим механизмам, последовательно подводя читателя к обоснованию избранного методического инструментария. Замечу, что обзор представляет собой именно аналитический синтез с выделением нерешенных вопросов.

Глава «**Материалы и методы исследования**» заслуживает детального рассмотрения. Проведено проспективное неинтервенционное исследование, соответствующее дизайну «случай-контроль», в период с 2020 по 2024 годы. В исследование включены 177 человек, распределенных на три группы: 67 пациентов с нетяжелым течением (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонии (группа I), 60 пациентов с поражением только верхних дыхательных путей (группа II) и 50 практически здоровых лиц (группа контроля). Группы тщательно сбалансированы по полу и возрасту (медиана возраста 41-43 года, $p=0,79$ по критерию Краскела-Уоллиса), что подтверждается данными таблицы 1. Принцип формирования групп по методу «копия-пара» обеспечивает корректность последующих сопоставлений.

Особого одобрения заслуживает скрупулезность в проработке критериев включения и невключения. Соискатель сознательно элиминировал основные конфаундеры, способные исказить картину микроциркуляторных нарушений: из исследования исключены лица с сердечно-сосудистой

патологией, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, курильщики (в том числе в анамнезе), пациенты с индексом массы тела вне диапазона 18,5-25 кг/м², с анемическим синдромом. Такая жесткость критериев, безусловно, повышает внутреннюю валидность исследования и позволяет отнести зарегистрированные изменения именно на счет влияния SARS-CoV-2, а не сопутствующих состояний. Контрольные точки обследования (первые 72 часа, 2 недели, 3 и 12 месяцев) выбраны методологически обоснованно и соответствуют общепринятой временной классификации постковидных состояний (NICE).

Инструментальная база исследования соответствует современным требованиям и представлена сертифицированным оборудованием: спирометрия выполнялась на аппарате Spirovit SP-1 (SCHILLER, Швейцария), компьютерная томография – на томографе Optima 660 (General Electric, США), ПЦР-диагностика – на амплификаторе Bio-Rad Real-Time CFX96, лазерная доплеровская флоуметрия – на анализаторе ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) с длиной волны лазерного излучения 632 нм и глубиной зондирования около 1 мм, фотоплетизмография – на комплексе «АнгиоСкан-01М». Заслуживает высокой оценки тщательное соблюдение условий стандартизации ЛДФ согласно рекомендациям European Contact Dermatitis Society (1994) – поддержание температуры помещения в диапазоне 21-24°C, проведение исследований в утренние часы, отмена вазоактивных препаратов за 12 часов, обеспечение эмоционального покоя, унификация топика наложения зонда. Подобная методическая дисциплина минимизирует погрешности, свойственные данному методу, что особенно важно, учитывая высокую чувствительность ЛДФ к внешним воздействиям.

Статистический аппарат работы (раздел 2.3) проработан на высоком уровне и адекватен поставленным задачам. Обработка проводилась в пакете IBM SPSS Statistics 23.0. Проверка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка показала несоответствие данных нормальному закону, что обусловило обоснованный выбор непараметрических методов: критерия Манна-Уитни для попарного сравнения независимых выборок, критерия Краскела-Уоллиса для трех и более групп, критерия Уилкоксона для связанных совокупностей, критериев Макнемара и Q-Кокрена для анализа динамики качественных признаков, критериев χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса), точного критерия Фишера для категориальных данных. Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена с корректной градацией силы связей. Заслуживает одобрения использование непрерывного вейвлет-преобразования для анализа амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала, позволяющего дифференцировать эндотелиальный (Аэ) и

нейрогенный (Ан) диапазоны колебаний. Построение прогностической модели выполнено посредством бинарной логистической регрессии с пошаговым включением переменных и последующей валидацией методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), определением оптимального порога отсечения по индексу Юдена. Подобный многоступенчатый подход к статистической верификации свидетельствует о зрелости методологической культуры соискателя.

Глава собственных исследований (глава 3) является центральной и наиболее объемной частью работы. В разделе 3.1 представлен детальный анализ клинических проявлений COVID-19. Установлено, что в острую фазу в обеих группах с сопоставимой частотой регистрировались гипертермия, непродуктивный кашель, аносмия и агевзия, миалгии, озноб, слабость, тогда как одышка статистически значимо преобладала у пациентов с пневмонией (83,58% против 6,67%, $p < 0,001$). Принципиально важным представляется выявленный автором парадоксальный феномен: через 3 месяца наблюдения число пациентов с жалобами на одышку в группе без пневмонии возросло в 6,5 раза, что соискатель трактует как проявление формирующейся эндотелиальной дисфункции.

Раздел 3.2 содержит анализ вентиляционной функции легких. Документально подтверждено, что у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в первые 72 часа отмечается резкое снижение $ОФВ_1$ (на 41,45% относительно контроля), ЖЕЛ (на 24,52%), индекса Тиффно (на 23,2%). Особое внимание привлекает динамика показателей: через 12 месяцев у пациентов с постковидным синдромом сохранялись статистически значимые различия $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ФЖЕЛ$. Данные шестиминутного шагового теста коррелируют с вентиляционными нарушениями и демонстрируют более длительное сохранение функционального дефицита у лиц с постковидным синдромом.

Раздел 3.3, посвященный микроциркуляции, представляет наибольший научный интерес. Автор скрупулезно проанализировал весь спектр параметров ЛДФ (показатель микроциркуляции, индекс эффективности микроциркуляции, резерв капиллярного кровотока по результатам окклюзионной пробы, амплитуды эндотелиальных и нейрогенных колебаний) и фотоплетизмографии (тип пульсовой кривой, индекс жесткости артериальной стенки, тип гемодинамики). Установлено формирование застойно-стазического типа кровотока у 78,6% больных пневмонией, сохраняющегося через 12 месяцев у 16,42% и 16,67% пациентов соответствующих групп. Корреляционный анализ (раздел 3.4) выявил сильные и средние связи между типом пульсовой кривой А, повышением

жесткости артериальной стенки, снижением параметра микрогемоциркуляции и показателями вентиляции и толерантности к нагрузке.

Раздел 3.5 описывает построение прогностической модели. Заслуживает положительной оценки методически корректная последовательность: предварительный отбор предикторов по результатам корреляционного анализа, включение их в логистическую регрессию, валидация посредством ROC-анализа ($AUC=0,856$; 95% ДИ 0,801-0,910), определение порога отсечения (0,208) с чувствительностью 93,3% и специфичностью 69,2%. Приведенные клинические примеры наглядно иллюстрируют практическое применение модели.

Глава «Обсуждение» написана логично, результаты собственных наблюдений корректно сопоставлены с данными мировой литературы. **Выводы** (в количестве пяти) полностью соответствуют поставленным задачам и базируются на фактическом материале. **Практические рекомендации** конкретны и реализуемы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и обеспечивается репрезентативным объемом выборки (177 обследованных), корректным дизайном «случай-контроль», тщательной верификацией диагнозов методом ПЦР, применением сертифицированного оборудования и адекватного непараметрического статистического аппарата. Выводы логически вытекают из полученных результатов и не содержат внутренних противоречий. Результаты прошли широкую апробацию на многочисленных научных форумах различного уровня, включая международные. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в журналах перечня ВАК и 1 – в зарубежном издании, получен патент на изобретение № 2817216, что отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Значимость для медицинской науки и практики

Теоретическая ценность работы заключается в углублении представлений о патогенетической роли микроциркуляторных нарушений в формировании отдаленных последствий COVID-19 и обосновании концепции эндотелиальной дисфункции как универсального механизма, сопрягающего острую фазу инфекции с постковидным синдромом независимо от тяжести поражения нижних дыхательных путей. Практическая значимость определяется разработкой и внедрением прогностической математической модели и запатентованного балльного способа,

позволяющих на раннем амбулаторном этапе стратифицировать пациентов по риску развития постковидного синдрома.

Дискуссионные вопросы (замечания)

Принципиальных замечаний, снижающих общую высокую оценку работы, не имеется. В порядке научной дискуссии хотел бы получить разъяснения по нескольким вопросам:

1. Чем можно объяснить увеличение числа пациентов COVID-19 без пневмонии с одышкой в 6,5 раз через 3 месяца наблюдения? Может быть патологией сердечно-сосудистой системы?
2. Каков механизм влияния нарушений микроциркуляции на показатели функции дыхания (бронхоконстрикцию)? Лечение этих нарушений (ИГКС, антикоагулянты)?
3. Снижения показателя теста Тиффно – признак стойкой бронхоконстрикции? Развития ХОБЛ?

Заключение

Диссертационная работа Абулдиновой Ольги Александровны «Клинико-функциональное состояние бронхолегочной системы и микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией» является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором изысканий решена актуальная научная задача внутренних болезней – разработаны критерии раннего прогнозирования постковидного синдрома на основе комплексной оценки микроциркуляции и вентиляционной функции легких, имеющая существенное значение для терапии. Работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), в частности п. 1 «изучение этиологии патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п. 2 «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и других методов исследования» и п. 3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов», и отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в

действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Абулдинова Ольга Александровна, безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

профессор кафедры
терапии госпитальной с курсом аллергологии и
иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России,
заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор

Василий Иванович Трофимов

«17» августа

2026 г.

Подпись руки заверяю
Специалист по кадрам
М.А.Пищелёва

27

08

2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Россия, 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8, 8 (812)-338-67-46, info@lspbgmu.ru,
<https://lspbgmu.ru/>

Подпись заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора Трофимова
Василия Ивановича, заверяю