

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
к.м.н., доцент
Е.Д. Божкова
« 17 » апреля 2026 г.

Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертации Масалкиной Ольги
Владимировны на тему «Длительный постковидный синдром у коморбидных
пациентов: кластеризация фенотипов и патогенетические механизмы
развития», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы выполненной работы

Проблема длительного постковидного синдрома (ПКС) остаётся одной из наиболее значимых в терапевтической медицине на современном этапе, что обусловлено высокой его распространенностью, крайне широким спектром клинических проявлений, значительным ухудшением качества жизни, что вносит негативный вклад в социально-экономическое развитие любых территорий, отсутствием профилактических и реабилитационных программ, несмотря на завершение пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Циркулирующие штампы вируса SARS-CoV-2, такие как Стратус, Цикада, не вызывают тяжелых проявлений, но отличаются сохранением высокой распространенности длительного ПКС.

Актуальность изучения формирования длительного ПКС и его предикторов, а также его влияния на прогноз пациентов аргументируется также необходимостью быть готовыми к новым вызовам глобальных вирусных пандемий. Так, ученые заявили, что в 2026 году нас может ждать глобальная пандемия «Болезни X». В перечень потенциальных угроз входят обезьянья оспа, краснуха, аденовирусы, птичий грипп и вирус Оропуче.

Большой проблемой для практического здравоохранения являются значительные трудности диагностики острых и обострения хронических заболеваний в условиях длительного ПКС. С одной стороны, длительный ПКС

характеризуется многообразием клинических проявлений, насчитывающем свыше двухсот симптомов и признаков. С другой стороны, симптоматика коморбидной патологии носит стертый и даже нетипичный характер, что приводит к поздней диагностике жизнеугрожающих состояний и заболеваний, ухудшению прогноза. В структуре жалоб пациентов преобладают одышка при физической нагрузке, астеновегетативный синдром, когнитивный дефицит, хронические болевые синдромы различной локализации, расстройства сна, а также депрессивные и тревожные состояния. В связи с этим идентификация предикторов хронизации постинфекционных последствий НКВИ и создание научно обоснованных профилактических и реабилитационных подходов развития длительного ПКС становятся стратегически важными направлениями для снижения нагрузки на систему здравоохранения и сохранения трудоспособности населения. Наличие множественной коморбидной патологии у пациентов с длительным ПКС требует создания персонифицированных алгоритмов диагностики, терапии, комплексной реабилитации и регламентированных разработок диспансерного наблюдения, что приобретает первостепенное значение для оптимизации долгосрочного прогноза.

Таким образом, проведенное автором двухэтапное проспективное, клиническое исследование является актуальным, как в теоретическом, так и в практическом плане, имеющим социально-экономическое значение, во многом определяя решение сложных проблем профилактики и терапии, связанных с длительным ПКС в условиях коморбидной патологии.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема диссертации утверждена решением Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 ноября 2023 года. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени

академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации – 121040500254-8.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Ольги Владимировны Масалкиной вносит существенный вклад в изучение отдалённых последствий НКВИ – длительного ПКС, результаты которого могут стать основой для разработки всесторонних программ борьбы с длительно протекающими осложнениями любых инфекций в целях улучшения качества жизни пациентов и их прогноза.

Автору удалось обосновать интегративную концепцию формирования и течения длительного ПКС, учитывающую взаимное влияние клинко-патогенетических механизмов острой фазы инфекции, хронических заболеваний и индивидуальных факторов риска. Особую методологическую ценность имеет применение возможностей искусственного интеллекта в виде использования неконтролируемого машинного обучения для кластерного анализа длительного ПКС с целью выделения его основных клинко-патогенетических фенотипов. Данный статистический метод определил 6 основных клинко-патогенетических фенотипов. К ним относятся: полисимптомный фенотип на фоне хронической коморбидной патологии (66,6 %), хронический респираторный (14,5 %), кардиоваскулярный (5,2 %), тромбоэмболический (2,0 %), острый респираторный (8,0 %) и острый ишемический (3,7 %). Каждый из фенотипов обладает особенными клинко-патогенетическими характеристиками, что создаёт основу для стратификации пациентов. Отличительной чертой первого этапа диссертационного исследования, вовремя которого выполнено 8 субанализов, стало выявление специфических предикторов для каждого фенотипа, что создает предпосылки для индивидуализации подходов предупреждения каждого из них и проведения обязательной дифференциальной диагностики с похожими по симптомам острой и хронической коморбидной патологии.

Подтверждая высокий процент больных с когнитивными нарушениями при развитии длительного ПКС независимо от его фенотипов, инновационным аспектом диссертационного исследования стало предложение нового метода выявления когнитивного дефицита с внедрением цифрового инструмента на

базе многопользовательской платформы «СЕМОГРАФ», что значительно упрощает и объективизирует диагностику.

Впервые в работе диссертант показал вклад длительного ПКС от острого периода инфекции и в течение 2 лет наблюдения в неблагоприятный прогноз пациентов, определенный у 44,5%, исключая из анализа больных с тяжелой коморбидной патологией в анамнезе до НКВИ. Более того, в работе определены предикторы неблагоприятного прогноза, что показало возможность создания персонифицированных программ для его профилактики у больных с длительным ПКС.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Областью исследования представленной научной работы явилось определение закономерностей формирования длительного ПКС, изучение его патофизиологических механизмов развития, выявление детерминант неблагоприятного прогноза при его течении у коморбидных пациентов терапевтического профиля. Кроме известных лабораторно-инструментальных методов диагностики и мониторинга, в работе использованы уникальные современные методы оценки апоптоза (концентрация каспазы 6 в крови), коллагенообразования (концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в крови), молекулярно-генетическое тестирование 6 полиморфизмов генов. Указанная область и методы исследования соответствуют п.1, п.2, п.3, п.6 Паспорта специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая ценность работы заключается в актуализации проблем дифференциальной диагностики острых и хронических коморбидных заболеваний в условиях многообразия клинической симптоматики длительного ПКС, с одной стороны, и доказательств неблагоприятного прогноза, увеличения риска смертельных исходов и потребности в госпитализациях, связанных с данными последствиями НКВИ, с другой стороны. Важным новым аспектом стало доказательство того, что высокая полисимптомность длительного ПКС коррелирует с частой коморбидной патологией, которая в ряде случаев приводит к ургентным состояниям, требующим стационарного лечения.

В ходе исследования автором доказано сохранение высокой распространенности длительного ПКС, достигающей 36,1%, в течение четырех лет набора больных в поликлинических условиях, несмотря на завершение пандемии НКВИ.

Впервые методом кластеризации определено 6 клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС. Отличительной особенностью фенотипирования длительного ПКС в данном диссертационном исследовании в отличие от предыдущих работ, стало формирование кластеров не только на основе клинических симптомов длительного ПКС, но и с учетом схожей симптоматики, имеющейся коморбидной патологии, и патофизиологических механизмов.

Более того, в работе продемонстрирована связь ключевых симптомов длительного ПКС с известными и вновь выявленными патофизиологическими механизмами его формирования. В частности, одышка ассоциирована не только с тяжелым течением НКВИ в остром периоде с поражением легких более 45%, миокардиальным стрессом предположительно правых отделов сердца, но и с относительным дефицитом каспазы-6, что указывает на снижение апоптоза и усиление провоспалительных реакций. У более чем 50% пациентов независимо от фенотипа длительного ПКС зафиксирован коллагенолитический паттерн на фоне преобладающих процессов коллагенообразования. Предикторами данного состояния выступили повышение уровня цистатина С, артериальная жесткость, дисметаболизм железа и низкоинтенсивное воспаление.

Высокая частота неблагоприятных исходов, включая летальность и необходимость госпитализации (44,5%), а также связанная с этим экономическая нагрузка на систему здравоохранения, обосновывают необходимость внедрения стройной системы профилактики и реабилитации больных длительным ПКС, особенно в условиях множественной коморбидности.

Предложенные практические рекомендации в работе логически вытекают из полученных данных, демонстрируя высокую степень готовности к внедрению в практику здравоохранения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования О.В. Масалкиной результаты имеют теоретическое и практическое значение. Основные положения диссертации могут быть использованы в работе врачей терапевтического профиля, специалистов амбулаторно-поликлинического звена, а также в учебном процессе на терапевтических кафедрах медицинских ВУЗов. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе терапевтического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая поликлиника № 2», а также в работе акционерного общества «Медицинский Центр «Философия красоты и здоровья». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплинам «Внутренние болезни», «Кардиология», «Пульмонология» для ординаторов на кафедре «Внутренние болезни и кардиологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы, вытекающих из нее выводов, аргументируются хорошо спланированным дизайном исследования в соответствии с поставленной целью и задачами, точно рассчитанной выборкой необходимого количества больных ($n=2431$) для получения статистически значимых результатов работы, большим объемом и глубиной новых лабораторно-инструментальных исследований и их корректной интерпретацией. Первичная статистическая обработка выполнена с использованием традиционных методов. Для оценка прогностической значимости кандидатов-предикторов развития длительного

ПКС и неблагоприятного прогноза при его формировании у больных без ассоциированных клинических состояний до НКВИ проводился логистический регрессионный анализ. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve) $>0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Для определения фенотипов длительного ПКС был использован метод неконтролируемого машинного обучения – кластерный анализ на языке программирования Python версии 3.12.8, с использованием библиотек Pandas для анализа и подготовки данных, Matplotlib – для визуализации, Sklearn – для машинного обучения. Для оптимизации определения числа кластеров был использован метод «локтя». Для визуализации многомерных данных в кластерах был использован метод главных компонент (principal component analysis, PCA) с целью уменьшения размерности данных с наименьшей потерей количества информации. Для анализа наступления неблагоприятных событий использовали непараметрический метод Каплана-Мейера с представлением данных в виде графического изображения.

Таким образом, сформулированные автором выводы логично вытекают из цели и задач исследования, достаточно аргументированы и полностью отражают его содержание и основные положения.

Оценка содержания диссертации в целом

Диссертация построена по классической схеме, представленный в ней материал изложен ясно и логично, результаты собственных исследований наглядно иллюстрированы 40 таблицами и 56 рисунками.

Объем диссертации – 294 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, пять глав, включающие обзор литературы, материалы и методы, три главы, посвященные анализу полученных результатов, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 365 источниками, из них 306 – иностранная литература, 59 – публикации российских авторов.

В целом, работа оформлена в соответствии с требованиями.

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с принятыми требованиями, построен по традиционному плану, структурирован, содержит изложение основных результатов работы. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов в научной печати

По данным диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, в том числе – 15, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ, 9 из них – в изданиях базы Scopus и Web of Science.

Заключение

Диссертационная работа Масалкиной Ольги Владимировны на тему «Длительный постковидный синдром у коморбидных пациентов: кластеризация фенотипов и патогенетические механизмы развития», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема внутренних болезней – предложена концептуальная клинико-патогенетическая модель формирования длительного постковидного синдрома у больных коморбидной патологией терапевтического профиля от острого периода новой коронавирусной инфекции до развития неблагоприятного прогноза. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Данный отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Ольги Владимировны Масалкиной на тему «Длительный постковидный синдром у коморбидных пациентов: кластеризация фенотипов и патогенетические механизмы развития» был обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «7» апреля 2026 г., протокол № 8.

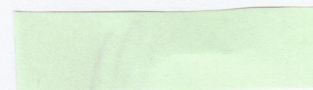
Заведующий кафедрой терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Е.И. Тарловская

Подпись заведующего кафедрой терапии и кардиологии, доктора медицинских наук, профессора Е.И. Тарловской заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
кандидат биологических наук, доцент



Ю.А. Сорокина

17.04.2026

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470

тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: kanc@pimunn.net