

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу  
Масалкиной Ольги Владимировны «Длительный постковидный синдром у  
коморбидных пациентов: кластеризация фенотипов и патогенетические  
механизмы развития», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### **Актуальность темы диссертации.**

Возникновение новой коронавирусной инфекции (НКВИ) выявило особые последствия этого заболевания, которые реализуются в развитии длительного постковидного синдрома (ПКС), даже по завершении пандемии.

Формирование данного синдрома заставило клиницистов, эпидемиологов, микробиологов пересмотреть течение и ряда других вирусных инфекций. Стало известно, что такие вирусы, как Herpes simplex, Herpes zoster, вирус Повассана, боррелиоз, типичный для регионов Урала и Сибири, могут вызывать длительный поствирусный синдром, проявляющийся многообразием клинических симптомов, а представленные закономерности формирования и предикторы развития длительного ПКС в диссертационном исследовании могут быть основой для разработки алгоритма ранней диагностики и тактики ведения больных с любым поствирусным синдромом.

В настоящее время нет данных о превышении эпидемического порога НКВИ, однако различные штаммы вируса SARS-CoV-2 продолжают верифицироваться, которые не вызывают в большинстве случаев тяжелых проявлений, но характеризуются высокой частотой возникновения длительного ПКС у значительной части переболевших — по некоторым оценкам, до 80%. А сам длительный ПКС проявляется широким спектром клинических симптомов и признаков. В одном из систематических обзоров представлено более 200 жалоб больных и объективных характеристик длительного ПКС. Наиболее часто встречаются такие проявления, как одышка при физической нагрузке, когнитивные нарушения, усталость, синдром боли любой локализации, нарушения сна, депрессия и тревога, что затрудняет своевременную

диагностику острых, в ряде случаев жизнеугрожающих состояний, или обострения хронических коморбидных заболеваний.

Систематизация формирования и течения длительного ПКС на основе не только клинической симптоматики, как это было представлено в более ранних научных исследованиях, но и с учетом выявленных новых патогенетических механизмов в условиях коморбидной патологии, делает данную диссертационную работу более значимой и концептуальной для решения проблемы длительного ПКС.

Полиморфизм проявлений синдрома, а также его пролонгированное течение (от нескольких месяцев до нескольких лет) не только снижает качество жизни пациентов, но и создает устойчивую нагрузку на систему здравоохранения по всему миру. Отдельные исследования указывают на феномен избыточной смертности в постпандемическом периоде среди данной когорты больных, что делает мониторинг этих показателей приоритетной задачей для общественного здоровья. Современная научная литература содержит разрозненные и зачастую противоречивые сведения о влиянии длительного ПКС на показатели смертности и отдаленные клинические исходы. В этом контексте комплексная оценка отдаленных последствий длительного ДПС приобретает особую значимость. Понимание того, как именно данное осложнение НКВИ влияет на прогноз и выживаемость, необходимо для разработки эффективных профилактических стратегий и клинических алгоритмов, направленных на минимизацию рисков. Ключевым элементом в решении этой задачи является изучение фенотипической неоднородности синдрома, расшифровка патогенетических механизмов его развития и влияние на прогноз. Глобальный научный интерес сегодня сосредоточен на поиске ответа на такие вопросы: какими путями инфекция SARS-CoV-2 трансформируется в хроническое состояние, предикторы продолжительности течения, какие мишени для профилактики и терапии существуют на каждом из этих путей.

Наиболее обсуждаемые гипотезы, объясняющие персистирование симптомов после острой фазы COVID-19, включают комплекс взаимосвязанных процессов: прямое цитопатическое действие вируса (включая его персистенцию и реактивацию), повреждение эндотелия, дисрегуляцию иммунного ответа с явлениями гипервоспаления, нарушения в системе гемостаза (гиперкоагуляция), а также дисбиоз микробиоты различных органов. Автор в работе демонстрирует новые патогенетические детерминанты формирования длительного ПКС, которые крайне скудно представлены по данным литературы, такие как коллагенообразование, апоптоз в органах и тканях, что видоизменяет концептуальную модель развития длительного ПКС.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений. Клинико-патогенетическая концептуальная модель формирования фенотипов длительного ПКС в условиях множественной коморбидной патологии и определения предикторов неблагоприятного прогноза при их развитии, представленная в работе, представляет стройную систему научных взглядов на данную проблему, которая имеет решающее значение для продвижения профилактических мероприятий, диагностических и пациент-ориентированных стратегий лечения и реабилитации.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Тема диссертационного исследования – выявление закономерностей и патофизиологических основ формирования длительного ДПС, а также определение предикторов неблагоприятного прогноза у коморбидных пациентов терапевтического профиля – полностью отвечает современным вызовам медицины и соответствует паспорту специальности 3.1.18. «Внутренние болезни». Работа затрагивает ключевые направления специальности «Внутренние болезни»: изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов в их многообразии (п.1); исследование клинических и патофизиологических проявлений патологии с применением широкого спектра лабораторных и инструментальных методов (п.2);

совершенствование диагностических и дифференциально-диагностических алгоритмов в терапии (п.3); внедрение интеллектуальных систем анализа данных, цифровых технологий и элементов искусственного интеллекта в клиническую практику (п.6).

Учитывая отсутствие единого определения длительного ПКС, его сложную диагностику и дискуссионные патогенетические механизмы его формирования, работу отличает продуманный выверенный дизайн исследования, который представляет двухэтапное клиническое исследование с определенными критериями включения и невключения для каждого этапа, что аргументирует высокую степень обоснованность полученных результатов.

На первом этапе был включен последовательно 2431 больной, обратившийся на амбулаторный прием в поликлинику на течении 4 лет, с целью определения распространенности длительного ПКС и его фенотипов. Большой вклад в реализацию цели первого этапа внесли выполненные 8 субанализов, которые включали анализ течения НКВИ в острый период, как предиктора развития длительного ПКС, изучение предикторов дестабилизации АД при гипертонической болезни в условиях длительного ПКС, развития когнитивных нарушений, одышки, впервые выявленной хронической сердечной недостаточности, анемии, подавления апоптоза на фоне активации неспецифического воспаления, выявление особого коллагенолитического паттерна на фоне формирования фиброза, которые обосновали наличие новых клинических и патофизиологических механизмов формирования длительного ПКС. Систематизация полученных результатов субанализов позволила выполнить клинико-патогенетическое фенотипирование длительного ПКС, определить предикторы развития каждого из фенотипов.

Работу отличает большая глубина и широта проведенных лабораторно-инструментальных исследований, в спектр которых, наряду с традиционными методами, были включены такие инновационные методики, как определение в крови тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа – как индикатора коллагенообразования, каспазы 6 – как маркера апоптоза и

косвенного показателя активации неспецифического воспаления, цистатина С - как раннего критерия нарушений фильтрационной функции почек, молекулярно-генетическое исследование частоты встречаемости полиморфизма генов у пациентов с нарушением суточного ритма АД при длительном ПКС. Для оценки наличия когнитивных нарушений авторов был предложен собственный новый метод с использованием информационной программы «СЕМОГРАФ», позволяющий устранить субъективизм врача, отличающийся хорошей воспроизводимостью, и позволяющий определить выраженность нарушений в определенных разделах когнитивной сферы, а также связь с НКВИ.

Результаты второго этапа диссертационной работы, представляющее проспективное наблюдательное исследование, во время, которого фиксировались все смертельные события и госпитализации больных в течение двух лет, продемонстрировали у 44,5% больных без ассоциированных клинических состояний до развития длительного ПКС неблагоприятный прогноз.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций аргументируется использованием не только современных статистических подходов к обработке данных, но и внедрением в клиническую практику инновационных цифровых технологий. Был использован метод неконтролируемого машинного обучения для определения кластеров длительного ПКС – 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.

**Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается репрезентативностью клинической базы и методологической строгостью выполнения исследования. В работе применен широкий арсенал современных диагностических подходов — от общеклинических методов до

высокоспецифичных лабораторных и инструментальных технологий. Высокий уровень статистической обработки данных включал не только общепринятые способы, но и был применен комплекс методов математической статистики для выявления скрытых закономерностей, проверки сложных гипотез и построения концептуальной модели длительного ПКС.

В научное обозрение впервые введена целостная клинико-патогенетическая концептуальная модель формирования длительного ПКС, учитывающая взаимовлияние острых и хронических коморбидных состояний, а также факторов риска.

На основе данных неконтролируемого машинного обучения впервые была выполнена кластеризация фенотипов длительного ПКС, отличающаяся от предшествующих вариантов, включением не только клинических симптомов длительного ПКС, но и всего спектра объективных данных, ответственных за наличие коморбидной патологии, и верифицированных новых патогенетических механизмов его развития. Кластерный анализ определил шесть особых фенотипов длительного ПКС с уникальными характеристиками и специфическими предикторами развития каждого: полисимптомный на фоне хронической коморбидной патологии (66,6%), хронический респираторный (14,5%), острый респираторный (8,0%), кардиоваскулярный (5,2%), острый ишемический (3,7%) и тромбоэмболический (2%). Полисимптомный фенотип с хронической коморбидной патологией был ассоциирован с женским полом, нарушениями углеводного обмена, когнитивным дефицитом, тревожно-депрессивными расстройствами, биохимическими маркерами выступили гипертриглицеридемия, гиперурикемия и гиперферритинемия, а также значимыми факторами стали нарушение суточного ритма АД, несмотря на достижение целевых показателей АД и высокую приверженность лечению до НКВИ, при наличии генетической предрасположенности, увеличение артериальной жесткости. Предикторами хронического респираторного фенотипа, ведущим симптом которого явилась одышка (84,5% случаев), стали тяжелое течением острой фазы НКВИ (поражение легких >45%, фиброз),

психоэмоциональные нарушения, повышение уровня NT-proBNP, как маркер миокардиального стресса правых отделов сердца и активация каспазы-6, как маркера апоптоза. Кардиоваскулярный фенотип длительного ПКС обусловлен как наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, так и дебютом новых нозологий (ХСН, стенокардия, атеросклероз, аритмии). Важную роль в его развитии играют дисфункция почек, фиброз и прекращение приема кардиопротективной терапии (бета-блокаторы, антикоагулянты). Тромбоэмболический фенотип длительного ПКС характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений и внутрисердечного тромбообразования. Критическими маркерами явились онкологический анамнез и уровень D-димера выше 1000 нг/мл. Острый респираторный фенотип длительного ПКС связан с острым пневмоническим поражением легочной паренхимы при обращении на фоне многообразия симптомов длительного ПКС и выраженным воспалением. Ишемический фенотип длительного ПКС коррелирует с клиникой острых ишемических состояний (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) в сочетании с когнитивными нарушениями, верификацию которого затрудняло наличие нетипичной другой клинической симптоматики.

Ключевым достижением работы стало получение доказательств высокого риска неблагоприятных исходов (смертность и повторные госпитализации) среди пациентов с длительным ПКС. В ходе проспективного наблюдения длительностью 24,6 месяца такие события были зафиксированы у 44,5% больных независимо от принадлежности к конкретному фенотипу без ассоциированных клинических состояний до НКВИ.

Особого внимания заслуживает разработка оригинального метода диагностики когнитивных расстройств, частота которых при полисимптомном фенотипе достигает 72,5%. Для этой цели автором адаптирована многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ». Данный цифровой инструмент позволяет строить семантические карты, сопоставляя лингвистические параметры речи пациента с его социально-психологическим

профилем с применением методов визуальной аналитики. Сравнительный анализ с классической шкалой MMSE («золотой стандарт») подтвердил высокую диагностическую ценность новой методики: площадь под ROC-кривой составила 0,855 ( $p < 0,001$ ), при чувствительности 85,6% и специфичности 90,1%.

### **Оценка практической значимости.**

В диссертационном исследовании в отличие от других фенотипических анализов определена клиническая проблема своевременной диагностики, и соответственно терапии, острых состояний и ухудшения течения коморбидной патологии у амбулаторных больных в условиях длительного ПКС, характеризующегося большим разнообразием симптомов и признаков. Поэтому одной из ключевых рекомендаций в диссертационном исследовании является тщательная дифференциальная диагностика острых жизнеугрожающих состояний или обострения хронических на фоне многообразия симптоматики длительного ПКС.

Клиническая ценность работы определяется еще и тем, что впервые установлены конкретные взаимосвязи между наиболее распространенными клиническими симптомами при различных фенотипах длительного ПКС с патофизиологическими процессами, лежащими в их основе. При этом учтены как известные механизмы, так и новые, выявленные в ходе данного исследования.

Так, показано, что одышка у пациентов с длительным ПКС не является изолированным респираторным симптомом, она статистически значимо коррелирует с показателями миокардиального стресса и относительным дефицитом каспазы-6. Этот биохимический дисбаланс характеризуется подавлением апоптотической активности и одновременной активацией провоспалительных каскадов, что открывает новые перспективы для патогенетически обоснованной терапии определенных фенотипов длительного ПКС.

Более чем у половины пациентов с длительным ПКС выявлен коллагенолитический паттерн, развивающийся на фоне преобладания процессов коллагенообразования. К значимым предикторам данного паттерна отнесены: повышение уровня цистатина С, увеличение артериальной жесткости, нарушения метаболизма железа и персистирующее низкоинтенсивное воспаление. Эти данные позволяют рассматривать указанные маркеры как потенциальные мишени для ранней диагностики и коррекции фиброзных процессов.

Полученные результаты служат веским основанием для пересмотра подходов к ведению пациентов с длительным ПКС, особенно в условиях полиморбидности.

Частота неблагоприятных исходов (смертность и потребность в госпитализациях), достигшая в исследовании 44,5%, свидетельствует о высокой клинической и социально-экономической значимости проблемы длительного ПКС. Это диктует необходимость формирования целостной, многоуровневой системы профилактики и реабилитации, способной не только улучшить качество жизни пациентов, но и снизить нагрузку на стационарное звено здравоохранения за счет своевременного вмешательства на амбулаторном этапе.

**Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати.**

Работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Работа представлена в виде текста в объеме 294 страниц, набранного компьютерным способом. Список литературы представлен 365 источниками, из них 306 - иностранная литература, 59 – российские авторы. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами и 56 рисунками. Результаты диссертации отражены в 15 печатных работах, в том числе – 15, входящих в список ВАК, и 9 в базу данных Scopus и Web of Science

по медицине для опубликования результатов по докторским диссертациям. Результаты исследования были представлены на конгрессах Евразийской ассоциации терапевтов (Москва, 2023, 2024); Национальном Конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2023), Национальном Конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2024), Конгрессе Российской академии наук (2025, 2026, Москва).

В целом, работа оформлена в соответствии с существующими требованиями. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации.

Замечаний по представленной работе нет.

В процессе изучения диссертационной работы возник ряд дискуссионных вопросов, которые не умаляют достоинств работы.

1.Каким образом в процессе выполнения исследования Вы обеспечивали сохранение персональных данных?

2.Чем Вы можете объяснить небольшой процент пациентов (5%) в кардиоваскулярном кластере длительного постковидного синдрома?

3.Почему гипертоническая болезнь входит в полисимптомный фенотип с хронической коморбидной патологией, а не в кардиоваскулярный?

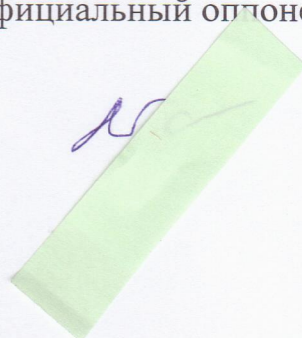
4.Как Вы планируете интегрировать полученные фенотипы в реальную клиническую практику?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Масалкиной Ольги Владимировны «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 содержится решение актуальной терапевтической проблемы: создана и научно обоснована клинико-

патогенетическая шестикластерная модель формирования длительного постковидного синдрома в условиях коморбидной патологии с выявлением специфических предикторов для каждого фенотипа, определяющая высокую частоту неблагоприятного прогноза. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Масалкина О.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:



Гапон Людмила Ивановна,  
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние  
болезни), профессор (3.1.20. Кардиология),  
заслуженный деятель науки Российской Федерации,  
заведующий научным отделом клинической  
кардиологии Тюменского кардиологического  
научного центра — филиала Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»  
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111  
Телефон: +7(3452) 68-76-73  
E-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net)  
Факс: +7(3452) 20-53-49  
Сайт: <http://www.infarkta.net>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гапон Л.И. заверяю.  
Ученый секретарь Тюменского кардиологического  
научного центра – филиала Томского НИМЦ,  
кандидат биологических наук

07.05.2026



Мартынова Е.А.