

Официальный отзыв оппонента

**доктора медицинских наук, профессора Жуковой Натальи Григорьевны
на диссертационную работу Деевой Марины Владимировны
«Прогностические факторы и динамические характеристики
неврологических проявлений постковидного синдрома у больных
дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с
поражением лёгких», представленную на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Деевой М.В. посвящена одной из наиболее острых и социально значимых проблем современной неврологии – постковидному синдрому и его влиянию на течение хронической цереброваскулярной патологии. Несмотря на завершение острой фазы пандемии COVID – 19, последствия перенесённой инфекции продолжают оставаться в центре внимания медицинского сообщества. Многочисленные исследования подтверждают, что SARS-CoV-2 обладает выраженной нейротропностью и способен вызывать стойкие неврологические нарушения, включая когнитивные расстройства, астению, вегетативную дисфункцию и тревожно-депрессивные состояния.

Особую уязвимость представляют пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) – широко распространённым заболеванием, характеризующимся прогрессирующим нарушением мозгового кровообращения. У этих больных COVID – 19, особенно с поражением лёгких, может приводить к декомпенсации цереброваскулярной патологии за счёт общих патогенетических механизмов: эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, системного воспаления, гипоксии и дисрегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Вместе с тем, как справедливо отмечает автор, влияние постковидного синдрома на прогрессирование, клиническую картину и прогноз ДЭП остаётся недостаточно изученным. Особенно мало работ, посвящённых динамическому наблюдению за такими пациентами и выявлению предикторов неблагоприятного течения. Таким образом, тема диссертации является высокоактуальной, а её результаты имеют несомненную научно-практическую значимость.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Деевой М.В. содержит ряд принципиально новых научных результатов, которые существенно дополняют современные

представления о постковидных неврологических расстройствах у пациентов с цереброваскулярной патологией.

Впервые охарактеризована структура неврологических проявлений постковидного синдрома у больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением лёгких. Автором установлено, что ведущими являются избирательные когнитивные нарушения (зрительно-конструктивные навыки, речь, абстрактное мышление, избирательность и концентрация внимания), вегетативная дисфункция и физическая астения. При этом субъективная оценка качества жизни пациентами существенно не снижается, что подчёркивает важность объективных методов оценки.

Впервые установлен вклад клинико-анамнестических параметров острого периода COVID-19 (пол, степень поражения лёгких, уровень сатурации, необходимость в реанимации и глюкокортикостероидная терапия) в развитие неврологического дефицита у пациентов с ДЭП в течение 3 месяцев после инфекции.

Впервые описаны два различных клинико-динамических паттерна отдалённых неврологических последствий COVID-19 у пациентов с ДЭП, ассоциированные с полом. «Мужской» паттерн характеризуется преимущественно когнитивными нарушениями с положительной динамикой, в то время как «женский» – формированием стабильного тревожно-астенического синдрома, несмотря на восстановление когнитивных функций. Впервые установлены парадоксальные паттерны ассоциаций: у пациентов с ДЭП менее выраженное поражение лёгких и гипоксемия являются предикторами значимой физической астении, тогда как тяжёлая гипоксемия и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ассоциированы с доминированием вегетативных и тревожных расстройств.

Впервые показано, что применение глюкокортикостероидов в острой фазе COVID-19 у пациентов с ДЭП определяет положительную динамику неврологического статуса, проявляющуюся двухфазно: снижением астено-тревожной симптоматики к 3 месяцам и значимым улучшением когнитивных функций к 12 месяцам.

В процессе длительного динамического наблюдения (12 месяцев) впервые установлено, что в наибольшей степени восстанавливаются отдельные когнитивные функции (речь) и снижается уровень тревоги, тогда как астенические, вегетативные и депрессивные нарушения остаются стабильно высокими.

Не установлено статистически значимой линейной зависимости между тяжестью перенесённой инфекции и выраженностью неврологического

дефицита в отдалённом периоде, что подтверждает сложный, многофакторный патогенез постковидных расстройств.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая ценность работы состоит в углублении представлений о патогенезе постковидных неврологических нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Автором показано, что ДЭП и постковидный синдром обладают общими патогенетическими механизмами, включающими эндотелиальную дисфункцию, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, повреждение гематоэнцефалического барьера и аутоиммунные реакции, что создаёт предпосылки для взаимного утяжеления этих состояний.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений:

Обоснована необходимость комплексной диагностики пациентов с ДЭП после COVID-ассоциированной пневмонии, включающей оценку когнитивных функций, астенических, вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств независимо от тяжести острого периода.

Определена целесообразность выделения больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением лёгких, в группу риска по развитию тяжёлых клинических проявлений постковидного синдрома.

Разработана прогностическая модель ($AUC=0,81$) с ключевыми предикторами (глюкокортикостероиды, глобальной продольной деформации левого желудочка, SpO_2 , лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии), демонстрирующая хорошую чувствительность (80%) и специфичность (87%) для стратификации пациентов по риску сохранения неврологического дефицита и прогнозирования когнитивного улучшения.

Выявлены наименее восстанавливаемые нарушения (астенические, вегетативные и депрессивные), что подчёркивает необходимость разработки специализированных реабилитационных программ для данной категории пациентов.

Оценка методологии и организации исследования

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Дизайн исследования (проспективное когортное наблюдение) соответствует современным стандартам доказательной медицины и позволяет проследить динамику неврологических нарушений в ближайшем (3 месяца) и отдалённом (12 месяцев) периодах после перенесённого COVID-19.

Критерии включения и исключения сформулированы чётко, что обеспечивает однородность клинической группы. Объём выборки (197 пациентов основной группы и 34 пациента контрольной группы) является достаточным для получения статистически значимых результатов.

Методы исследования включают широкий спектр валидированных нейропсихологических шкал: MoCA, тест Мюнстерберга, SDMT, GDS, HADS, STAI, ISI, PSQI, шкалу оценки сна Левина, FSS, AES, MFI, опросник Вейна и SF-36. Это позволяет провести комплексную и многостороннюю оценку неврологического статуса пациентов.

Инструментальные методы (МРТ головного мозга, КТ органов грудной клетки, ЭХО-кардиография с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ) обеспечивают высокую объективность диагностики и позволяют выявить корреляции между церебральными, кардиальными и лёгочными изменениями. Статистическая обработка данных выполнена корректно с использованием современных методов (многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, расчёт AUC). Представленная прогностическая модель имеет хорошие показатели калибровки и дискриминации.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, трёх глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического списка, включающего 245 источников (65 отечественных и 180 зарубежных). Работа иллюстрирована 42 таблицами, что облегчает восприятие объёмного фактического материала.

Введение содержит чёткое обоснование актуальности, формулировку цели и задач исследования, положения, выносимые на защиту, а также сведения о научной новизне и практической значимости.

Глава 1 (обзор литературы) представляет собой глубокий и систематизированный анализ современного состояния проблемы. Автор последовательно рассматривает эпидемиологию, патогенез, клинические проявления постковидного синдрома, а также особенности течения ДЭП и их взаимосвязь. Особо следует отметить детальный разбор патогенетических механизмов поражения ЦНС при COVID-19, включая нейроинвазию, цитокиновый шторм, тромбовоспаление и аутоиммунные реакции. Обзор

написан хорошим научным языком, критически осмыслен, что свидетельствует о высокой эрудиции автора.

Глава 2 (материалы и методы) содержит подробное описание дизайна исследования, характеристик пациентов, использованных диагностических инструментов и методов статистической обработки. Автор корректно описывает критерии включения/исключения, этапы наблюдения и применяемые шкалы. Использование современных инструментов (2D-стрейн для оценки глобальной продольной деформации левого желудочка) свидетельствует о высоком техническом уровне работы.

Глава 3 (результаты) является наиболее объёмной и содержательной. Она включает несколько логически взаимосвязанных разделов:

Демографическая и клиническая характеристика пациентов – показана высокая коморбидность, преобладание ДЭП I стадии, подробно охарактеризованы МР-признаки цереброваскулярной патологии.

Особенности неврологических проявлений постковидного синдрома в сравнении с контрольной группой – убедительно доказано, что через 3 месяца после COVID-19 у пациентов с ДЭП достоверно чаще выявляются когнитивные нарушения (особенно зрительно-конструктивные навыки, речь, абстракция, внимание), физическая астения, усталость и личностная тревожность. При этом качество жизни и нарушения сна не имеют значимых различий с контрольной группой, что является важным наблюдением.

Клинико-anamnestические и инструментальные предикторы неблагоприятного течения – глубокий и многофакторный анализ влияния пола, объёма поражения лёгких, сатурации, лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, применения и нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ на выраженность неврологических нарушений. Особый интерес представляют выявленные парадоксы: меньшая тяжесть поражения лёгких ассоциирована с большей частотой физической астении, а применение глюкокортикоидов – с меньшей астенией и тревожностью.

Динамика неврологических нарушений через 12 месяцев – показано избирательное восстановление (речь, тревожность, общий балл MoCA) при стойком сохранении астении, вегетативной дисфункции и депрессивных расстройств.

Предикторы течения неврологических нарушений – детальный анализ половых различий, влияния тяжести острого периода и глюкокортикоидов-терапии на 12-месячную динамику, а также разработка и валидация прогностической модели.

Заключение представляет собой полноценное резюме работы, в котором автор кратко и ёмко обобщает основные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

Выводы (5 пунктов) логично вытекают из поставленных задач и полученных результатов.

Практические рекомендации (6 пунктов) носят конкретный, адресный характер и могут быть непосредственно внедрены в клиническую практику.

В ходе анализа диссертационной работы у меня возник ряд вопросов, которые носят преимущественно дискуссионный характер и не снижают научной ценности исследования:

1. По каким именно критериям вы диагностировали ДЭП и определяли её стадию (I или II)? Какими нормативными документами или клиническими рекомендациями вы руководствовались?
2. Как вы дифференцировали когнитивные нарушения, обусловленные собственно ДЭП, от когнитивных нарушений, вызванных постковидным синдромом? Ведь оба состояния могут давать сходную симптоматику.
3. Проводили ли Вы расчёт минимального необходимого объёма выборки до начала исследования? Если да, то каковы были исходные параметры (ожидаемый размер эффекта, уровень значимости, мощность)?

Указанные замечания носят характер пожеланий для дальнейших исследований и не влияют на положительную оценку представленной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Высшей аттестационной комиссии РФ.

Таким образом, диссертация Деевой Марины Владимировны на тему «Прогностические факторы и динамические характеристики неврологических проявлений постковидного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких» представляет собой завершённое исследование, в котором решена важная научная задача по изучению предикторов неврологических нарушений в периоде отдаленных последствий коронавирусной инфекции.

Проведённое исследование по своим характеристикам в полной мере соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в актуальной редакции), а автор

работы, Деева М.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 «Неврология».

Отзыв направляется в диссертационный совет 21.2.052.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
Федерального государственного бюджетного учреждения
высшего образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации _____ Н.Г. Жукова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Сибирский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.

Телефон: +7 (382) 290-98-23

Адрес электронной почты: rector@ssmu.ru

Официальный сайт: <https://ssmu.ru>

Подпись д.м.н., профессора Жуковой Н.Г. заверяю

