

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
директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», д. м. н., профессора, академика РАН Барбараш Ольги Леонидовны

Актуальность темы диссертации.

По современным представлениям, длительный постковидный синдром (ПКС), развивается у шести из 100 человек, переболевших COVID-19, при этом расчетные показатели распространенности синдрома варьируются в крайне широких пределах: от 30% до 80%. Несмотря на то, что эпидемия COVID-19 завершена, как объявила Всемирная организация здравоохранения, но широкомасштабная циркуляция вируса продолжается, создавая риск осложнений и развитие ПКС.

Длительный ПКС может развиваться у любого человека, который был инфицирован SARS-CoV-2, несмотря на возраст, пол, наличие хронической коморбидной патологии. Наиболее часто встречаются симптомы длительного ПКС такие, как усталость, одышка при физической нагрузке, когнитивные нарушения, болевой синдром любой локализации, нарушения сна, депрессия и тревога. К наиболее высоким рискам развития длительного ПКС относятся пожилые люди, женщины, невакцинированные, пациенты, перенесшие тяжелую НКВИ, требующую госпитализации, и пациенты, у которых множественные сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких и ожирение. Реальная клиническая практика показывает, что своевременная диагностика острых и ухудшения хронических коморбидных состояний затруднена при наличии многообразия симптомов в условиях длительного ПКС.

Различные направления исследований пытались объяснить длительный ПКС такими механизмами, как хроническое стойкое воспаление, нарушение вегетативной нервной системы, гипометаболизм и нарушения аутоиммунитета. Маловероятно, что один путь объясняет развитие и прогрессирование этого сложного состояния, и, вероятно, задействовано несколько путей. Эти взаимосвязанные пути могут усиливать друг друга, создавая порочные круги продолжающейся патологии, которые приводят к длительному повреждению тканей и нерегулируемому восстановлению функций органов и систем.

Анализ предшествующих диссертационной работе исследовательских программ длительного ПКС показал основной их недостаток: выделение определенных фенотипов данного синдрома было построено лишь на базе клинических симптомов и признаков, без учета имеющихся у больных острых, хронических коморбидных состояний, а также без взаимосвязи с патофизиологическими процессами, происходящими у больных после НКВИ.

Клинико-патогенетический подход к выделению фенотипов длительного ПКС, который предложен в диссертационном исследовании, имеет решающее значение для разработки и продвижения диагностических и пациент-ориентированных стратегий ведения больных с данной патологией.

Диссертационное исследование закладывает основу для создания всеобъемлющих программ борьбы с последствиями любых вирусных инфекций, способных вызвать новые пандемии. Человечество должно быть подготовлено к любым инфекционным испытаниям, начиная от острой фазы и завершая предотвращением неблагоприятных исходов в условиях продолжающихся неинфекционных пандемий.

Таким образом, актуальность представленного диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена неблагоприятной эпидемиологической ситуацией с длительным ПКС, для решения которой назрела необходимость систематизации представлений о формировании его клинико-патогенетических фенотипов, механизмах развития и разработки персонализированного алгоритма диагностики и лечения в зависимости от фенотипа в условиях множественной коморбидной патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Заявленная цель исследования – определить закономерности и патофизиологические механизмы формирования длительного ПКС, найти детерминанты неблагоприятного прогноза при его развитии у коморбидных пациентов терапевтического профиля, – является **актуальной и соответствующей специальности 3.1.18. Внутренние болезни по следующим пунктам паспорта специальности: п.1** – изучение этиологии и 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, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; **п.3** – совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; **п.6** – системы интеллектуального анализа эпидемиологических, клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований в разработке новых подходов в диагностике и лечении. Цифровизация процессов, искусственный интеллект, нейросети в клинической практике.

Высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивает четко сформулированная цель, адекватно поставленные задачи, оптимальный дизайн исследования, представляющий двухэтапное клиническое исследование с ретроспективной оценкой данных, проспективным наблюдением в течение 2-х лет, большой объем собранного и проанализированного материала, включающий 2431 терапевтического больного, из них 802 – с длительным ПКС, широкий выбор современных и инновационных методов лабораторной и инструментальной диагностики, включающий генетическое тестирование, определение маркеров неспецифического воспаления, фиброза, апоптоза, ренальной и артериальной дисфункции, предложен новый метод определения когнитивных нарушений с использованием элементов искусственного интеллекта, уникальная статистическая обработка полученных результатов для определения фенотипов длительного ПКС на основе метода неконтролируемого машинного обучения – кластерный анализ на языке программирования Python версии 3.12.8.

Название темы диссертации соответствует ее содержанию. Основные положения, выносимые на защиту, полностью отражают содержание и результаты выполненного диссертационного исследования, а также согласуются с поставленными целью и задачами.

Автором выполнен предварительный расчет выборки для всех этапов исследования для достижения заложенной мощности исследования.

В рамках первого этапа исследования выполнение 8 субанализов обеспечило высокую степень обоснованности выводов и рекомендаций диссертационного исследования, которое не только выявили новые патогенетические механизмы развития длительного ПКС и определили предикторы его возникновения, но и позволило выстроить концептуальную модель формирования и течения длительного ПКС в условиях множественной коморбидной патологии: от острой фазы НКВИ до развития длительного ПКС в сочетании или без сочетания с острыми состояниями и/или прогрессированием сопутствующих заболеваний, новыми факторами риска и/или их усугублением, связанных с COVID19.

Реализация второго этапа исследования позволили аргументировать в выводах и рекомендациях положения о том, что длительный ПКС характеризуется не только значительным снижением качества жизни больных, как считалось ранее, но и неблагоприятным прогнозом, что требует особых подходов для его предотвращения.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Автором впервые сформулирована и доказана на клиническом материале новая взаимосвязанная концептуальной модели формирования и течения длительного ПКС в зависимости от патогенетических механизмов и коморбидного фона пациентов.

Впервые методом неконтролируемого машинного обучения на основе кластерного анализа было выделено 6 клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС в условиях множественной острой и хронической коморбидной патологии, которые имеют свои специфические характеристики: полисимптомный с хронической коморбидной патологией (66,6%), хронический респираторный (14,5%), кардиоваскулярный (5,2%), тромбоэмболический (2%), острый респираторный (8,0%), острый ишемический (3,7%). Отличительной особенностью работы при кластеризации фенотипов длительного ПКС является выявление специфических предикторов для формирования каждого из них, что предопределяет персонифицированный подход к их профилактике и, соответственно, улучшению прогноза.

Диссертант, наряду с известными патофизиологическими механизмами развития длительного ПКС, показал новые данные, взаимосвязанные с активацией

миокардиального стресса, гиперферритинемией, увеличением артериальной жесткости, снижением активности апоптоза и увеличением провоспалительных реакций, что ассоциируется с относительным дефицитом каспазы-6, трансформацией системы коллагенообразования с развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов формирования фиброза.

В рамках изучения высокой частоты когнитивных нарушений у больных с полисимптомным фенотипом с коморбидной патологией, достигающей 72,5%, диссертант впервые предложил новый способ их диагностики, для реализации которого были использованы цифровые технологии, а именно многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ», как инструмент для обработки и анализа полученных данных, в виде семантической карты на основе корреляции лингвистических параметров речи больных с социальными, психологическими характеристиками личности, хранящимися в системе, с использованием средств визуальной аналитики. Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с «золотым» стандартом – шкалой MMSE позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС: площадь под ROC-кривой составила 0,855, $p < 0,001$; чувствительность – 85,6 %, специфичность – 90,1 %.

В отличие от предшествующих диссертационному исследованию работ, в которых длительный ПКС не представлял угрозы для жизни больных, а лишь значительно ухудшал их качество жизни, инновационными данными явились доказательства высокой частоты неблагоприятного прогноза, включающего общую смертность и все госпитализации, и достигающей 44,5% в течение 24,6 месяцев наблюдения в условиях множественной коморбидной патологии независимо от фенотипа длительного постковидного синдрома. Длительный ПКС увеличивает ОР комбинированного показателя смертности и потребности в госпитализациях – в 1,4 раза. Наряду с тяжелым течением НКВИ в острой фазе, наличием определенной коморбидной патологии и факторов риска, автор демонстрирует новые предикторы развития неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС, которые включают следующие показатели: полисимптомность, в том числе симптомы тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом, увеличение активности

неспецифического воспаления, фиброза и апоптоза, генетическая детерминированность при артериальной гипертензии.

Оценка практической значимости. Автором аргументируется необходимость создания стройной системы профилактики и реабилитации больных с длительным ПКС, особенно в условиях множественной коморбидной патологии, что требует грамотной дифференциальной диагностики и своевременной персонализированной терапии в целях снижения затрат системы здравоохранения при лечении больных с длительным ПКС.

Прежде всего, автор рекомендует, что абсолютно обосновано, в условиях значительного многообразия клинической симптоматики длительного ПКС, проводить тщательную дифференциальную диагностику для исключения жизнеугрожающих острых состояний, прогрессирования хронической коморбидной патологии и диагностику «новых» случаев заболеваний.

Особое внимание диссертант обращает на контроль факторов риска коморбидной патологии у больных, перенесших НКВИ, которые проявили свои предикторные свойства и для развития длительного ПКС, таких как курение, ожирение, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперферритинемия, артериальная жесткость и почечная дисфункция, а при наличии патологического полиморфизма гена ангиотензиногена у больных АГ автор рекомендует более агрессивный контроль АД.

Для больных с длительным ПКС и симптомами тревоги, депрессии, когнитивных нарушений и анемии автор рекомендует эффективную реабилитационную программу в целях улучшения качества жизни и прогноза.

В целях объективизации, доступности, быстроты и хорошей воспроизводимости рекомендуется для диагностики когнитивных нарушений у больных длительным ПКС применять новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ».

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 страницы,

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 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.

В процессе изучения диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. При этом, важно мнение соискателя по ряду дискуссионных вопросов.

1. Насколько, по мнению автора, специфичны для COVID19 и ПКС описываемые клинические фенотипы и механизмы их реализации. Могут ли они быть представлены и при других тяжелых респираторных вирусных заболеваниях?
2. У пациентов с неблагоприятными исходами длительного постковидного синдрома какова была структура фенотипов?
3. В Вашем исследовании среди пациентов с постковидным синдромом была велика доля больных с когнитивными нарушениями. Чем Вы объясняете эту закономерность?

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 самостоятельной научной работой, выполненной на актуальную тему с решением комплексной терапевтической проблемы: определение

