

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.

Пандемия, начавшаяся в конце 2019 года с появлением вируса SARS-CoV-2, стала поворотным моментом в современной истории медицины, затронувшим все сферы жизни общества. К началу сентября 2021 года в мире было зафиксировано порядка 221 миллиона случаев заражения новой коронавирусной инфекцией (НКВИ). Однако по мере роста числа выздоровевших на первый план вышла новая медицинская и социальная проблема — длительный постковидный синдром (ПКС), последствия которого коснулись миллионов людей.

Несмотря на отсутствие единой терминологии, конкретных сроков продолжительности, особых категорий лиц, подверженных длительному ПКС, данная проблема признана клиницистами, эпидемиологами, гигиенистами и широко обсуждается в мировом общественном здравоохранении. Эта активная дискуссия, связанная с длительным ПКС, в настоящее время поддерживается доказательствами его персистенции даже после завершения пандемии вирусной инфекции SARS-CoV-2, новые штаммы которой вызывают более легкое течение заболевания, но с сохранением высокой частоты отдаленных последствий.

Длительный ПКС отличается широкой вариабельностью распространенности на международной арене: от 6% до 80% среди переболевших НКВИ лиц, длительность его может быть от 3 месяцев до нескольких лет.

Получены доказательства того, что длительный ПКС может развиваться у любого человека, перенесшего COVID-19, однако существует ряд категорий повышенного риска. В группу уязвимых входят женщины, пациенты старших возрастных групп, курильщики, а также лица с ожирением и/или сопутствующей хронической патологией. Но остается дискуссионным вопрос о взаимосвязи тяжести НКВИ в острый период, выраженности поражения легких, потребности в госпитализации в отделения интенсивной терапии или реанимации, а также повторных случаях заражения с риском развития длительного ПКС.

Патогенез развития длительного ПКС до сих пор остается предметом активного научного спора и поиска факторов риска, запускающих колесо патогенетических механизмов. По данным, опубликованным в медицинской литературе, был предложен ряд патофизиологических и биологических механизмов развития длительного ПКС, таких как сохранение неспецифического воспаления, иммунная дисфункция, вариабельность нейрогуморальных систем, которые на сегодняшний день в основном изучались и обсуждались изолированно друг от друга. Тем не менее, биология и физиология человека сложны, большинство механизмов являются не взаимоисключающими, а взаимосвязанными, что создает предпосылки для создания концептуальной модели формирования длительного ПКС на всех этапах континуума с учетом острого и хронического коморбидного фона пациента.

Хороши известны негативные социально-экономические последствия длительного ПКС: от повторных эпизодов временной утраты трудоспособности на фоне значительного ухудшения качества жизни больных, связанного с длительной персистенцией большого многообразия клинической симптоматики, до снижения доходов государства, создавая дополнительную нагрузку на медицинскую инфраструктуру. Имеющиеся данные о влиянии длительного ПКС на прогноз больных, риск смертельных исходов носят лишь косвенный и предположительный характер, что требует дальнейшего изучения.

Несмотря на наличие отдельных реабилитационных протоколов (преимущественно англоязычных и требующих междисциплинарного подхода), методы профилактики, диагностики, предикторы развития и стратегии лечения длительно ПКС изучены крайне недостаточно. Очевидна нехватка системных и аналитических исследований, которые позволили бы оптимизировать помощь таким пациентам.

Следовательно, аналитическая систематизация подходов к изучению развития и течения длительного ПКС имеет решающее значение для разработки и внедрения профилактических программ данного синдрома и новых клинико-патогенетических подходов к его диагностике и индивидуализированной тактике лечения.

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

Безусловно тема диссертации актуальная, работа автора представляется инновационной и научно обоснованной. Сформулированная цель исследования — выявление закономерностей и патофизиологических механизмов развития длительного постковидного синдрома, а также определение предикторов неблагоприятного прогноза у коморбидных пациентов терапевтического профиля — полностью соответствует паспорту специальности 3.1.18. - Внутренние болезни. В частности, исследование затрагивает следующие направления: изучение этиологии и патогенеза болезней внутренних органов (п.1); анализ клинических и патофизиологических проявлений с применением современных лабораторных и инструментальных методов (п.2); совершенствование диагностических алгоритмов для терапевтических больных (п.3); внедрение систем интеллектуального анализа данных и цифровых технологий в клиническую практику (п.6).

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

Разработан сложный, но соответствующий теме и реализации поставленных задач, дизайн исследования, состоящий из двух этапов. Первый этап представляет одномоментное скрининговое исследование, в которое на протяжении 4 лет с целью определения распространенности длительного ПКС и его фенотипов было последовательно скринировано 2431 больной, обратившийся амбулаторно, с симптомами длительного ПКС, которые требовали дифференциальной диагностики с рядом острых и обострениями хронических заболеваний. В исследование включались пациенты при наличии следующих наиболее часто встречающихся симптомов длительного ПКС: постоянная слабость (усталость), одышка при физической нагрузке, когнитивные нарушения, болевой синдром любой локализации, бессонница, наличие симптомов депрессии и тревожности и других. С целью определения клинико-патогенетических механизмов формирования длительного ПКС и особенностей его течения на первом этапе было выполнено 8 субанализов, которые позволили продемонстрировать роль тяжелого течения НКВИ в острый период, значение генетической детерминированности, когнитивных расстройств, нарушений феррокинетики, особого коллагенолитического паттерна на фоне формирования фиброза и снижения выраженности апоптоза при увеличении провоспалительных реакций.

Второй этап представлял проспективное наблюдательное исследование, в течение которого фиксировались все смертельные события и госпитализации больных. Период наблюдения больных составил 24,6 [12,4;47,7] месяца. Отличительной чертой второго этапа и исследования в целом было включение на второй этап исследования только тех больных ($n=305$), которые не имели в анамнезе ассоциированных клинических состояний, что позволило определить истинный вклад в прогноз длительного ПКС, а не имеющей у больных ранее, до НКВИ, тяжелой коморбидной патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается широким спектром инновационных методов исследования,

таких как генетическое тестирование 6 полиморфизмов генов, определение в крови интегрального маркера фиброза – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа, апоптоза – каспазы 6, ранних нарушений фильтрационной функции почек – цистатина С, активации неспецифического воспаления – фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6, маркеров артериальной дисфункции. Автор впервые с использованием элементов искусственного интеллекта предложил новый визуализирующий, легко воспроизводимый метод определения когнитивных нарушений, лишенный субъективизма имеющихся шкал.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена не только большим объемом собранного материала, его аналитической обработкой, но и применением современных методов статистической обработки полученных данных. Инновационным статистическим методом в работе стал метод кластерного анализа для определения фенотипов длительного ПКС с использованием неконтролируемого машинного обучения на языке программирования Python версии 3.12.8, с использованием библиотек Pandas для анализа и подготовки данных, Matplotlib – для визуализации, Sklearn – для машинного обучения,.

Наглядность аналитической обработки материала в работе представлена большим количеством таблиц, графиков, диаграмм с результатами данных. Результаты, полученные в ходе статистической обработки, позволили сделать новые неординарные выводы.

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов.

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативностью выборки, грамотным дизайном, глубиной примененного комплекс современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, инновационных подходом к статистической обработке материала.

В работе впервые предложена концептуальная модель формирования и течения длительного ПКС. В отличие от предшествующих фенотипических

исследований, основанных только на клинической симптоматике длительного ПКС, в настоящем исследовании акценты сделаны на формировании континуума проявлений от острой фазы до выздоровления, который может достигать несколько лет, и одновременном развитии коморбидного фона, что в условиях полиморфизма симптомов длительного ПКС определяет трудности своевременной диагностики и терапии острых терапевтических и обострения хронических состояний.

С помощью кластерного анализа автором впервые не просто определены 6 фенотипов длительного ПКС, но и определена их распространенность, дана характеристика, выявлены специфические предикторы с учетом новых патогенетических механизмов. Так для самого частого фенотипа длительного ПКС – **полисимптомного в сочетании с хронической коморбидной патологией** предикторную значимость продемонстрировали женский пол, наличие сахарного диабета 2 типа/нарушения толерантности к глюкозе, когнитивного дефицита, тревожно-депрессивных расстройств, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперферритинемия и увеличение артериальной жесткости. При данном фенотипе высока частота артериальной гипертензии, которая характеризовалась нарушениями суточного ритма АД на фоне высокой приверженности лечению и достижений целевых значений АД до НКВИ, особенно у лиц с генетической детерминированностью, что аргументирует необходимость более строго контроля АД и пересмотра терапии. Для **хронического респираторного фенотипа** типичны возраст больных старше 65 лет, мужской пол, статус курения, кашель, одышка (84,5% больных) и снижение десатурации (<98% после теста 6-минутной ходьбы). Развитие фенотипа связано с прогрессирующим течением хронической бронхолегочной патологии, нарастанием обструктивного синдрома и формированием хронического легочного сердца, активацией воспаления и апоптоза. Тяжесть течения фенотипа зависит от объема поражения легких в острый период НКВИ (>45%), формирования фиброза, а также активации миокардиального стресса на фоне высокой частоты когнитивных нарушений.

Кардиоваскулярный фенотип длительного ПКС обусловлен наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе или развитием новых нозологий системы кровообращения (впервые выявленная хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма). Важную роль в формировании данного фенотипа играют ренальная дисфункция, прогрессирующий фиброз миокарда и почек, а также низкая частота приема бета-адреноблокаторов и антикоагулянтов, необходимых по показаниям. **Тромбоэмболический фенотип** характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений и внутрисердечного тромбообразования. Группу особого риска составляют пациенты с онкологическим анамнезом и уровнем D-димера свыше 1000 нг/мл. **Острый респираторный фенотип** связан с симптоматикой пневмонии при обращении в поликлинику и высокой активацией воспалительных реакций. **Острый ишемический фенотип** коррелирует со стертой клиникой острых форм ИБС и острых нарушений мозгового кровообращения острой ишемии в сочетании с когнитивными расстройствами с преобладанием многообразия симптомов длительного ПКС.

При кластеризации фенотипов длительного ПКС автор продемонстрировала высокую частоту когнитивных нарушений, достигающую 55,8%. Для объективизации их наличия диссертант предложила собственный уникальный метод с использованием инструмента искусственного интеллекта – информационной системы «СЕМОГРАФ», который в сравнении с «золотым» стандартом – шкалой MMSE продемонстрировал не только высокую точность, но и отличную воспроизводимость, выделение нарушений в определенной когнитивной сфере, отсутствие субъективизма врача с построением персонализированных схем.

Автор впервые определил истинный вклад длительного ПКС в развитие неблагоприятного прогноза у 44,5% пациентов, в том числе смертельных исходов, а также предикторы его развития.

Оценка практической значимости.

Очень важным практическим аспектом работы является акцентуация дифференциальной диагностики в условиях огромного полиморфизма клинической симптоматики длительного ПКС развития острых состояний и обострения хронических заболеваний, которые у данной категории больных протекают стерто или завуалированы, что обеспечит профилактику неблагоприятных событий.

Помимо характеристики, распространенности основных клинических симптомов длительного ПКС в зависимости от фенотипов, таких как одышка, кашель, болевой синдром, астения, и их дифференциальной диагностики с другими сходными заболеваниями, работа содержит уникальное методическое решение диагностики когнитивных нарушений. Впервые предложен способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов после COVID-19 с применением многопользовательской информационной системы «СЕМОГРАФ», как инструмента «искусственного интеллекта». Метод основан на полиметрическом анализе лингвистических данных («свободная речь») при ответе на вопросы специализированной анкеты, включающая 9 разделов, охватывающей все сферы когнитивных функций. Использование данной информационной системы, как инструмента при обработке и анализе анкеты, разработанной для выявления когнитивных нарушений, позволяет обеспечить простоту, воспроизводимость, широкую доступность предложенного метода, исключить субъективизм врача при оценке анкеты в ручном режиме, ускорить процесс получения объективного заключения для ранней диагностики когнитивных нарушений у больных во время и после НКВИ. Аналогов данному подходу в открытой медицинской литературе не обнаружено.

Также в диссертации проанализированы неблагоприятные исходы (госпитализация и смертность) у больных с длительным ПКС. Эти данные создают основу для разработки профилактических стратегий и клинических алгоритмов, направленных на минимизацию отдаленных последствий НКВИ и улучшение прогноза для пациентов.

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

Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 365 наименований работ, в том числе 59 отечественных и 306 – зарубежных авторов. Объем диссертации – 294 страниц – достаточный, что говорит о глубоком изучении темы, включая мировой опыт.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из которых 15 входят в список ВАК, а 9 из них – индексируются в базах данных Scopus и Web of Science. Материалы работы были доложены на российских и международных научных форумах: конгрессах Евразийской ассоциации терапевтов (Москва, 2023, 2024 гг.), Национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2023 г.), конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2024 г.) и Конгрессе Российской академии наук (Москва, 2025 г.).

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Масалкиной Ольги Владимировны «Длительный постковидный синдром у коморбидных пациентов: кластеризация фенотипов и патогенетические механизмы развития», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной терапевтической проблемы – определены клинико-патогенетические закономерности, предикторы формирования длительного постковидного синдрома, доказан неблагоприятный прогноз, требующие особого подхода к профилактике, диагностике и реабилитации больных. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической

значимости работа 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 02.08.2106 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.

Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней №1 ИКМ,
директор ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
доктор медицинских наук,
профессор, член- корреспондент РАН


Арутюнов Григорий Павлович

Подпись д.м.н., профессора, член- корреспондента РАН Арутюнова Григория Павловича «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент




Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес Российская Федерация, г. Москва 117513, ул. Островитянова д. 1

Телефон: +7 (495) 434-22-66

Е-mail: rsmu@rsmu.ru

Вебсайт: <https://rsmu.ru/>

Дата «19» мая 2026 г.