

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э.Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трофимова Евгения Александровича на диссертационную работу Мухамадиевой Венеры Назиповны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на течение ревматических заболеваний», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в объединенном диссертационном совете 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Актуальность исследования

Изучение постковидного синдрома среди пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) представляет особую значимость в прогнозировании отдаленных последствий, так как сохраняются случаи новых штаммов в настоящее время. Большинство исследований по изучению постковидного синдрома среди пациентов с РЗ проводилось на протяжении полугода после новой коронавирусной инфекции (НКИ), где выявлено существенное снижение качества жизни и работоспособности в этот период наблюдения. С учетом значительного сходства симптомов РЗ и постковидного синдрома последний остается серьезной диагностической проблемой. Иммунная дисрегуляция является одной из причин постковидного синдрома, так в литературе описывают проявление усталости, утомляемости, нарушение сна, одышки с циркуляцией провоспалительных цитокинов и антинуклеарных антител.

Постковидные проявления разнообразны, у более чем половины пациентов с ревматоидным артритом (РА), перенесших НКИ, был выявлен постковидный синдром, однако в литературе небольшое количество

публикаций, где подробно изучено течение постковидного синдрома среди пациентов со спондилоартритами (СпА) в течение длительного времени. Остается важным определением частоты развития и характера течения постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА в зависимости от перенесённого штамма и тяжести COVID-19 на протяжении года. К тому же, остаются ряд значимых вопросов, среди которых определение влияния НКИ на течение РА и СпА в постковидном периоде и выявление факторов риска, влияющих на активность воспалительных заболеваний суставов. Изучение этих вопросов позволит улучшить тактику ведения пациентов с РЗ в постковидном периоде.

В связи с изложенным, представленное к защите диссертационное исследование Мухамадиевой Венеры Назиповны, несомненно, является актуальным, так как оно направлено на изучение частоты развития и характера постковидного синдрома, особенностей течения РЗ в постковидном периоде в зависимости от перенесенного штамма и тяжести НКИ в течение длительного периода (12 месяцев).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Диссертационная работа Мухамадиевой В.Н. представляет собой законченное научное исследование, по своему содержанию соответствующее сформулированной автором цели: установление особенностей влияния COVID-19 на течение РЗ, что позволит оптимизировать ведение пациентов. Для выполнения цели в работе логично и четко обозначены задачи исследования. Методы исследования, предназначенные для решения поставленных в работе задач, современные, обладают достаточной информативностью и надежностью, в тоже время доступны воспроизведению. В работе автором использованы методы исследования, позволяющие провести комплексную оценку постковидного синдрома, была

использована анкета, используемая при углубленной диспансеризации для граждан, перенесших НКИ.

Исследование выполнено автором на достаточно большом клиническом материале. Объем включенных в исследование пациентов составил 295 пациентов с РЗ: РА – 193 человек, анкилозирующим спондилитом (АС) – 47 человек, псориатическим артритом (ПсА) – 39 человек, системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) – 16 человек.

Автором использован широкий спектр статистической обработки. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для выявления различий частот использовали критерий χ^2 . Использовался метод одномерной логистической регрессии для оценки отношения шансов с указанием 95%-го доверительного интервала, многофакторная модель логистической регрессии. Корректное использование методов статистической обработки данных и анализ обширного статистического материала в достаточной степени обеспечивает значимость полученных результатов.

Результаты исследования обоснованы и конкретно изложены на высоком методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц, в работе приведены 3 наблюдения за пациентами в динамике с результатами лабораторных и инструментальных (компьютерная томография органов грудной клетки) методов исследований в динамике. В диссертационной работе подробно описаны 7 летальных исходов, среди которых были СЗСТ: АНЦА-ассоциированный васкулит, криоглобулинемический васкулит, системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Определены основные факторы, ассоциированные со смертельным исходом COVID-19 – это наличие сердечно-сосудистых заболеваний и применение ритуксимаба до НКИ.

Научные положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты диссертационной работы Мухамадиевой В.Н. В ходе работы, получена высокая частота развития постковидного синдрома среди пациентов с воспалительными заболеваниями суставов – 67,8%, с максимальной частотой встречаемости среди пациентов с РА – 73,7%, среди пациентов с ПсА – 64%, АС – 58,8%. Среди пациентов с РА и СпА имелись отличия в частоте развития и продолжительности постковидных проявлений в зависимости от наличия вирусного поражения легких, однако при тяжелом течении НКИ с развитием ДН частота развития постковидного синдрома была сопоставима. Полученные данные наглядно графически изображены в работе, где можно отследить частоту встречаемости определенных жалоб в динамике через 3, 6, 9, 12 месяцев, согласно опроснику углубленной диспансеризации. Наибольшее количество пациентов с высокой степенью активности (57,8%) приходилось через 3 месяца после перенесенной НКИ. Пациенты с РА и ПсА показали значительное повышение индексов активности через 3 месяца, к тому же они имели больше факторов риска обострений через 3-6 месяцев по сравнению с пациентами с АС. Полученные данные были отражены в практических рекомендациях. Автором рекомендовано диспансерное наблюдение за пациентами с РЗ в течение года, в частности в ежеквартальном осмотре нуждаются пациенты с РА и ПсА, имеющих исходно высокую активность заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и прием глюкокортикостероидов, ввиду высокой частоты встречаемости постковидного синдрома и риска двухкратного увеличения частоты обострений на ранних сроках после НКИ. Автором исследования обоснована важность реализации практических рекомендаций в повседневной клинической практике. Выводы логично и закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют поставленной цели и задачам, четко сформулированы.

Научная новизна, практическая значимость результатов

диссертационного исследования, выводов и практических рекомендаций

В диссертации Мухамадиевой В.Н. обобщен значительный клинический материал: для выполнения первой задачи был проведен анализ течения COVID-19 у 295 пациентов с РЗ. Были включены пациенты с РА, АС, ПсА, АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, системной склеродермией, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, криоглобулинемическим васкулитом. Автором проведен анализ течения COVID-19 в зависимости от тяжести течения инфекции, наличия дыхательной недостаточности и перенесенного штамма. Дана подробная характеристика течения НКИ у пациентов, перенесших ранние штаммы с марта 2020г. по декабрь 2021г. и штамм Омикрон с января 2022г. Для выполнения остальных задач проведено углубленное изучение течения постковидного синдрома с использованием соответствующих опросников у 140 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, перенесших НКИ.

Впервые было изучено течение постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА в течение длительного времени – на протяжении 12 месяцев. Было показано, что максимальное количество постковидных проявлений было отмечено на 3 месяц наблюдения (67,8%), к 9 месяцу частота жалоб снижалась (49,3%).

Впервые автором дана сравнительная характеристика частоты и характера течения постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА в зависимости от поражения легких, наличия дыхательной недостаточности и штамма SARS-CoV-2. Пациенты с РА продемонстрировали более длительное течение постковидного синдрома, по сравнению со СпА вне зависимости от тяжести течения НКИ.

Особо стоит отметить, что впервые предпринята попытка определения факторов риска обострений воспалительных заболеваний суставов после перенесенной НКИ. Через 3 месяца после перенесенной НКИ максимальное

количество факторов риска обострений выявлено при РА – это высокая активность самого заболевания до НКИ, вирусное поражение легких, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и женский пол, при ПсА были отнесены высокая активность заболевания и прием глюкокортикостероидов до НКИ, среди пациентов с АС факторы риска обострений выявлены не были. На более поздних сроках наблюдения после НКИ (через 9-12 месяцев) риск сохранения высокой активности заболеваний был связан с такими постковидными проявлениями как астения, усталость, мышечные и головные боли.

Практическая ценность работы несомненна. Установленная в работе Мухамадиевой В.Н. необходимость диспансерного наблюдения за пациентами с РЗ не менее 12 месяцев после перенесенной острой НКИ, в частности пациенты с РА и ПсА нуждаются в ежеквартальном осмотре, ввиду высокой частоты развития постковидного синдрома и риска двухкратного увеличения частоты обострений на ранних сроках после НКИ вне зависимости от тяжести течения инфекции. К тому же сохраняется необходимость проведения своевременной вакцинации от COVID-19 среди пациентов с СЗСТ, ввиду более тяжелого течения НКИ по сравнению с пациентами с РА и СпА.

Сформулированные научные положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражают содержание диссертационной работы, логично следуют из полученных результатов и соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки). Результаты проведенной работы соответствуют области исследования.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 20 научных печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых

научных журналов по научной специальности, получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных №2021622221, №2023622049.

Диссертационная работа поддержана грантом Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ с темой «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация построена в традиционной манере, изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследования, главы результаты собственного исследования, а также обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив развития темы. Работа содержит 44 рисунка, 32 таблицы, 3 клинических наблюдения. Список литературы насчитывает 88 источников.

Во «Введении» автором рассмотрена актуальность исследования, степень разработанности темы, методология, методы исследования, сформулированы цель и задачи работы, обоснованы ее научная новизна и практическая значимость.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, в котором изложены современные представления по изучаемой проблеме. Обзор литературы свидетельствует о хорошей теоретической подготовленности автора.

В главе «Материал и методы исследования» дана характеристика материала и методов исследования. Описана методика включения пациентов в исследование. Приведены основные характеристики пациентов, критерии включения и не включения в исследование. В исследование включены 295 пациентов с РЗ. Описаны специальные методы исследования. Содержание данного раздела указывает на то, что работа выполнена на современном методическом уровне.

В главе «Результаты собственного исследования» представлены итоги работы в соответствии с поставленными задачами. Результаты исследования подкреплены таблицами и рисунками, тремя клиническими случаями, описаны летальные исходы, что не вызывает сомнений в достоверности полученных данных, на основе которых были сделаны последующие выводы.

В «Заключении» проводится обсуждение результатов исследования. Глава содержит интересные данные по сравнительному анализу и сопоставлению полученных результатов с данными литературы.

Выводы, сделанные автором, основаны на достоверных данных, хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы четко и логично могут использоваться в реальной клинической практике.

Таким образом, последовательность изложения диссертационной работы логична, проблема, сформулированная как цель исследования раскрыта, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации корректны, обоснованы, достоверны, подтверждены в ходе статистической обработки и полностью отражают обладающие научной новизной и практической значимостью результаты диссертационного исследования Мухамадиевой В.Н.

Принципиальных замечаний к проведенному исследованию и оформлению диссертации нет. В рамках научной дискуссии прошу дать пояснения по следующим вопросам, которые не умаляют ценность самой диссертации:

1. В результате проведенного исследования выявлены различия в формировании постковидного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от варианта SARS-CoV-2 (Альфа, Бета, Омикрон). Какими патофизиологическими механизмами можно объяснить снижение риска госпитализации и тяжести постковидного синдрома после инфицирования штаммом Омикрон по сравнению с ранними штаммами?

2. По данным Вашего исследования применение ритуксимаба до новой коронавирусной инфекции ассоциировалось с риском неблагоприятного исхода среди пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и ревматоидным артритом. Какими механизмами можно объяснить этот феномен? Существуют ли способы профилактики неблагоприятных исходов у этой категории пациентов?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат включает полную характеристику работы, приведены актуальность темы диссертации, ее цель, задачи, научная новизна, практическая значимость. Основное содержание глав, выводы и практические рекомендации. В целом, содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертация Мухамадиевой Венеры Назиповны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на течение ревматических заболеваний», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Абдулганиевой Дианы Ильдаровны, является завершенной самостоятельной научно-квалифицированной работой. Выполненная диссертация актуальна, имеет научную новизну и большую практическую значимость. Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи внутренних болезней – установление особенностей влияния COVID-19 на течение ревматических заболеваний как в период острого COVID-19, так и в постковидном периоде через 3, 6, 9, 12 месяцев, для оптимизации тактики их ведения.

Диссертационная работа В.Н. Мухамадиевой выполнена на высоком уровне и соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842

