# ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента Решетниковой Ирины Дмитриевны на диссертационную работу Евдокимовой Арины Эдуардовны «Причины и клиническое значение лимфопении при коронавирусной инфекции COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – Инфекционные болезни и 3.3.3 – Патологическая физиология

**Актуальность темы диссертации**

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 стала причиной заболевания более 6,5 миллиарда человек, из которых более 7 миллионов погибло (*The Johns Hopkins coronavirus resource center, 2025*). У большинства больных отмечалось легкое течение заболевания, в 15% случаев регистрировалось среднетяжелое, а в 5% – тяжелое течение.

Тяжелое течение COVID-19 характеризовалось диффузным альвеолярным повреждением легких, результатом которого было развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и тромботических осложнений – основных причин летальных исходов. Ключевую роль в формировании ОРДС и тромботических осложнений играла чрезмерная активация клеток врожденного иммунитета с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (*Moore J.B.*, 2020). Частым гематологическим отклонением у госпитализированных пациентов была лимфопения: она развивалась в среднем у 63% больных (*Huang C., 2020*), при тяжелом течении – в 72–82% случаев (*Jafarzadeh A.*, 2021). Уже в начале пандемии COVID-19 лимфопения была включена в перечень предикторов тяжести заболевания. Значительное и продолжительное снижение в крови числа лимфоцитов может стать причиной развития оппортунистических инфекций и ухудшить прогноз заболевания. В связи с этим, представляется актуальным установление причин лимфопении, что может открыть новые направления патогенетической терапии.

Вероятными причинами лимфопении могут быть SARS-CoV2-индуцированная гибель лимфоцитов, гибель их вследствие апоптоза или пироптоза, миграция клеток в легочную ткань, угнетение лимфопоэза. Какова из них ключевая? Или лимфопения является результатом действия всех перечисленных факторов? Ответ на этот вопрос требует глубокого анализа литературы, а также проведения как клинико-лабораторных, так и патоморфологических исследований. Кроме того, представляется актуальным определение роли лимфопении в развитии вторичных инфекций и прогнозе COVID-19.

Таким образом, диссертационная работа Евдокимовой А.Э., посвященная установлению причин лимфопении и обоснованию ее клинического и прогностического значения при COVID-19, несомненно, является актуальной.

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

Обоснованность и достоверность научных положений подтверждается соответствием дизайна исследования цели и задачам, использованием клинико-лабораторных, цитофлуметрического, иммуногистохимического и морфометрического методов, достаточным объемом клинического материала и адекватной статистической обработкой данных.

Совокупность использованных подходов обеспечивает высокий уровень достоверности выводов и практических рекомендаций.

Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

**Доказательство достоверности и новизны результатов диссертационной работы.**

Достоверность представленных результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, использованием современных методов статистического анализа. Из 8852 госпитализированных с COVID-19 больных методом случайной выборки

отобраны 409 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Следует отметить, что в исследование не вошли пациенты с ВИЧ-инфекцией, а также с заболеваниями и состояниями, влияющими на число лимфоцитов (системные заболевания соединительной ткани, заболевания органов кроветворения, онкологические пациенты, получающие химиотерапию).

Использованные в диссертационной работе клинико-лабораторные, цитофлуметрический, иммуногистохимический и морфометрический методы исследования соответствовали поставленным задачам.

При анализе полученных результатов были использованы современные статистические методы исследования. Для оценки риска развития вторичных инфекций и неблагоприятного исхода был использован метод бинарной логистической регрессии. Состоятельность полученных моделей оценена с помощью ROC-анализа.

Научная новизна заключается в том, что диссертантом установлена частота и выраженность лимфопении у пациентов с COVID-19 с различным объемом поражения легких в динамике заболевания. При госпитализации самая высокая частота лимфопении регистрировалась в группе пациентов, у которых объем поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки соответствовал критериям КТ-3 (84%), самая низкая – в группе пациентов с КТ-1 (30%). В исходе заболевания частота лимфопении в группе пациентов со степенью поражения легких, соответствующей КТ-4, составила 100%, что в 20 раз превышала показатель группы пациентов с КТ-1 (5%).

Важным итогом диссертационной работы стало установление механизмов формирования лимфопении при COVID-19: активация апоптоза лимфоцитов венозной крови, перераспределение лимфоцитов вследствие их миграции в легочную ткань и уменьшения содержания в селезенке, потребление в процессе тромбообразования.

Важным итогом работы стало установление связи между лимфопенией и увеличением частоты развития бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19. При количестве лимфоцитов в периферической крови менее $0,5\times10^9$/л вероятность развития бактериальной инфекции увеличивалась в 2,7 раза.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности неблагоприятного исхода COVID-19. Установлено, что у пациентов с уровнем лимфоцитов в крови менее $0,5\times10^9$/л вероятность летального исхода возрастает в 3,1 раза. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 84,9% и 82,7%, соответственно.

**Практическая значимость диссертационной работы.**

Практическая ценность представленной работы и полученных результатов не вызывает сомнений. Диссертантом установлены основные механизмы лимфопении при COVID-19 – активация апоптоза лимфоцитов, перераспределение их пула (накоплением в лёгочной ткани и уменьшение в селезёнке) и потребление лимфоцитов в процессе тромбообразования.

Автором показано, что выраженность лимфопении и воспалительной реакции напрямую сопряжена с объёмом поражения лёгочной ткани, что позволяет рассматривать лимфопению как маркер, интегрирующий тяжесть воспаления и объём поражения, и углубляет понимание взаимосвязей между системным воспалением, иммуносупрессией и органным повреждением при COVID-19.

Установлено, что у пациентов с COVID-19 и лимфопенией увеличивается риск развития вторичных инфекций (бактериальных, грибковых и герпесвирусных). Группу риска представляют пациенты с уровнем лимфоцитов в крови менее $0,5\times10^9$/л.

Показано, что при оценке прогноза COVID-19 необходимо учитывать коморбидную патологию, тяжесть COVID-19, уровень в крови ферритина, лимфоцитов, гематологический индекс нейтрофилы/лимфоциты.

Материалы исследования могут служить основой для создания учебно-методических материалов для последипломного образования врачей соответствующих специальностей.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа построена традиционно и содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 35 рисунками, что облегчает восприятие материала.

Во введении автор описывает актуальность работы, обосновывает выбор темы, ставит цель и конкретные задачи исследования, обсуждает теоретическую и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту и выводы, логично вытекают и основываются на полученных автором научных результатах.

В обзоре литературы представлены данные о клинико-лабораторных проявлениях тяжелого течения COVID-19. Рассмотрены основные факторы, способствующие формированию тяжелого течения заболевания, среди которых – вирулентность SARS-CoV-2, дисрегуляция иммунного ответа, нарушение баланса в свертывающей системе крови и коморбидная патология. Диссертантом подробно представлено описание иммунного ответа при COVID-19, характеризующегося последовательной сменой двух стадий – репликативной и воспалительной. Развитие основных проявлений COVID-19 происходит во вторую стадию – воспалительную, для которой характерна активация клеток врожденного иммунитета, сопровождающаяся повышением в крови различных провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка. Другим иммунологическим отклонением при COVID-19 является снижение в крови числа лимфоцитов. Автором подробно рассмотрены наиболее вероятные причины лимфопении. Приводятся литературные данные о роли лимфопении в развитии тяжелых форм COVID-19 и неблагоприятного исхода. Детально рассмотрены предикторы летальности при COVID-19. Диссертантом проведен подробный анализ

литературы с широким использованием отечественных и зарубежных источников (всего 295 источника, 258 из которых – зарубежные).

Во второй главе представлен дизайн исследования для решения поставленных задач. Дана характеристика пациентов, включенных в исследование. Сформулированы критерии включения/невключения пациентов в исследование. Исходя из поставленной цели и задач, автором были использованы общеклинические и специальные методы исследования – проточная цитофлуометрия, морфометрический и иммуногистохимический методы.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена современными статистическими методами исследования.

В главе 3 представлена клиническая и лабораторная характеристика COVID-19 у госпитализированных пациентов, в том числе частота, выраженность и продолжительности лимфопении в зависимости от тяжести течения, объема поражения легких и исхода заболевания. Результаты определения числа лимфоцитов в крови отражены в динамике заболевания – при госпитализации и в финале заболевания. Представлены результаты определения выраженности апоптоза лимфоцитов периферической крови, уровня ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов – 1 и 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора): исследование проведено в остром периоде COVID-19. Приведены результаты корреляционного анализа между маркерами воспаления и числом лимфоцитов в крови, а также влияние выраженности апоптоза лимфоцитов на исход COVID-19.

Далее диссертантом представлены результаты определения числа CD3+ Т-лимфоцитов, CD20+ В-лимфоцитов и CD68+ макрофагов тканях легких и селезенки у умерших от COVID-19 пациентов. Приведены результаты оценки площади белой пульпы селезенки.

Диссертантом представлена частота развития и структура бактериальных и грибковых инфекций, а также частота герпесвирусных

инфекций у пациентов с COVID-19 без лимфопении и с лимфопенией. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности бактериальных инфекций.

Диссертантом представлены результаты оценки роли различных предикторов летальности у пациентов с COVID-19. Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности исхода заболевания в зависимости от пола, возраста пациентов, дня болезни при госпитализации, тяжести течения COVID-19, наличия гипертонической болезни, ожирения, сахарного диабета, ХОБЛ, хронической болезни почек (ХБП), нарушений ритма сердца, бронхиальной астмы, абсолютного количества лимфоцитов в крови, уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера, индексов Н/Л и ЛДГ/лимфоциты при госпитализации.

В главе «Заключение» автором анализируются полученные результаты с учетом ранее проведенных отечественных и зарубежных исследований. На основании результатов проведенных исследований автором установлено, что лимфопения у госпитализированных с COVID-19 пациентов развивалась в 69% случаев. Частота и продолжительность лимфопении коррелировали с тяжестью COVID-19, объемом поражения легких. При этом, что степень выраженности лимфопении коррелировала с исходом заболевания. Снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови менее $0,5\times10^9$/л как при госпитализации, так и в финале заболевания в 2,9 раза чаще регистрировалось среди умерших. Диссертантом установлены ключевые механизмы развития лимфопении у пациентов с COVID-19: активация апоптоза, обусловленная гипервоспалительным иммунным ответом, миграция лимфоцитов в легкие, уменьшение площади белой пульпы селезенки, потребление лимфоцитов в процессе тромбообразования.

Клиническое значение лимфопении при COVID-19 заключается в увеличении частоты развития бактериальных и грибковых инфекций, а также увеличении риска наступления неблагоприятного исхода.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с применением современных методов вероятностно-статистического моделирования. В работе использованы методологические подходы доказательной медицины, выбранные дизайны – соответствуют поставленным целям и задачам. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и соответствуют полученным результатам. Выводы конкретны, вытекают из полученных результатов диссертации и соответствуют решению задач исследования.

По диссертационной работе опубликовано 17 работ, в том числе – 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на региональных, всероссийских конференциях и конгрессах.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Результаты работы внедрены в практическую работу ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф.Агафонова», ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, включены в образовательный процесс кафедр общей патологии, детских инфекций и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Результаты и выводы диссертационного исследования представляют значительный интерес для инфекционистов, терапевтов, реаниматологов и патофизиологов. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научном и образовательном процессах на базе профильных организаций, в работе инфекционных больниц.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

**Замечания к диссертационной работе.**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Евдокимовой А.Э. «Причины и клиническое значение лимфопении при коронавирусной инфекции COVID-19» нет.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Является ли снижение в крови числа лимфоцитов проявлением иммуносупрессии?
2. По вашему мнению, нужно ли назначать пациентам с лимфопенией препараты, повышающие количество лимфоцитов в крови? Если да, какие?
3. Как Вы считаете, апоптоз лимфоцитов у пациентов с COVID-19 обусловлен действием вируса SARS-CoV-2 или чрезмерно выраженной воспалительной реакцией?

**Заключение**

Диссертация Евдокимовой Арины Эдуардовны «Причины и клиническое значение лимфопении при коронавирусной инфекции COVID-19», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Хаертынова Халита Саубановича и доктора медицинских наук, доцента Рагинова Ивана Сергеевича является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы – установление причин и клинического значения лимфопении при коронавирусной инфекции COVID-19, имеющей важное значение для инфектологии.

По своей актуальности, новизне проведенных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа

Евдокимовой А.Э. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 905 от 18 июля 2026 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Евдокимова Арина Эдуардовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.3.3. Патологическая физиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы объединенного диссертационного совета 99.2.061.02.

**Официальный оппонент:**
Директор Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
доктор медицинских наук, доцент Ирина Дмитриевна Решетникова
«13» ноября 2026 г.

Подпись д.м.н., доцента Решетниковой Ирины Дмитриевны заверяю:
Ученый секретарь ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора
Кандидат биологических наук Сергей Николаевич Куликов
«13» ноября 2026 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ( ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора)
Адрес: 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67. Тел. 8(843)236-67-21
Сайт: https: kznkniiem.ru / E-mail:info@fbun16.rospotrebnadzor.ru