

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России Панькова Александра Сергеевича на диссертационную работу Маликовой Яны Владимировны «Клинико-патогенетическое значение изменения уровня гормонов щитовидной железы и надпочечников у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В последние годы COVID-19 остаётся ключевой проблемой здравоохранения. Течение болезни условно можно разделить на три фазы: виремия, фаза пневмонита и тромбоваскулита, фаза выздоровления либо осложнений. SARS-CoV-2 поражает респираторную систему и сосудистый эндотелий напрямую и опосредованно (цитокиновый шторм), что вызывает системный васкулит, гиперкоагуляцию, микротромбообразование, нарушение микроциркуляции и гемодинамики; возможны ДВС, полиорганная недостаточность, сепсис.

Эндокринная система поражается вследствие экспрессии поджелудочной, щитовидной железой, яичками, надпочечниками и гипофизом АПФ2; прямое действие на гипоталамо-гипофизарную ось сочетается с влиянием цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), повышающих кортизол, который через минералокортикоидные рецепторы усиливает воспаление, фиброз и гиперкоагуляцию. Уровни АПФ2 и TMPRSS2 в щитовидной железе высоки (выше, чем в лёгких), что делает её уязвимой; возможны тиреотоксикоз, гипотиреоз и синдром нетиреоидного заболевания. Клинически отмечены внелёгочные проявления, включая

поражение щитовидной железы и надпочечников. В то же время отсутствуют комплексные данные о гормональном статусе и сопутствующих лабораторных маркерах с учётом фаз течения у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым COVID, что и обосновывает настоящее исследование.

Степень обоснованности полученных результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность полученных результатов научных положений и практических рекомендаций, сформулированных автором в диссертации, определяется комплексным подходом и применением широкого спектра современных методов (клинический, иммунологический, молекулярно-биологический). Использованы адекватные методы статистики. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные и обоснованные автором, вытекают из результатов проведенных собственных исследований, которые базируются на достаточном объеме собранного материала. Представленный материал в полной мере позволяет обосновать основные положения диссертации. Выводы диссертации отражают суть выполненной работы, основаны на собственных результатах.

Достоверность собственных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных в ходе исследования результатов, выводов и рекомендаций обусловлена многими факторами, среди которых ключевую роль играет дизайн исследования. Важным аспектом является достаточное количество клинических данных, что позволяет обеспечить репрезентативность выборки и повысить обобщаемость результатов. Правильная группировка пациентов, основанная на четких критериях

включения и исключения, способствует более точному анализу и интерпретация данных.

Использование современных методов клинико-статистического анализа позволило дать адекватную оценку полученным результатам. В данном исследовании применен ретроспективно-проспективный подход, который обеспечивает не только анализ уже имеющихся данных, но и возможность последующего мониторинга динамики состояния пациентов в периоде реконвалесценции.

В целом, описание этапов исследования и представление его результатов соответствует современным стандартам научной отчетности, что подтверждает высокую степень прозрачности и воспроизводимости исследования. Выводы и рекомендации, сформулированные на основе анализа полученных данных, обоснованы реальными клиническими наблюдениями и логически связаны с поставленными задачами. Более того, они подкреплены статистически значимыми результатами, что добавляет дополнительную ценность к выводам исследования и позволяет рекомендовать их к практическому применению в клинической практике. Таким образом, данное исследование представляет собой значимый вклад в научную литературу и может служить основой для дальнейших исследований в данной области.

Научная новизна выполненной работы

Были установлены корреляционные связи между различными фазами заболевания и уровнем показателей клинических, биохимических, иммунологических анализов, а также параметрами коагулограммы.

Впервые изучена частота и структура вариантов поражения щитовидной железы и надпочечников в остром периоде, а также в период реконвалесценции у пациентов с COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести течения.

Впервые проведена комплексная оценка уровней гормонов щитовидной железы, маркеров аутоиммунного процесса в щитовидной железе, гормонов гипофиза и надпочечников и установлены корреляции с маркерами острого иммуновоспалительного процесса и показателями гемостаза у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Впервые изучены отдаленные последствия НКВИ у реконвалесцентов (через 6 месяцев) с учетом функционального состояния щитовидной железы и надпочечников.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

В диссертационной работе автором отражены сведения об иммунопатогенезе COVID-19 и механизмах повреждения щитовидной железы и надпочечников.

Впервые дана комплексная оценка клинических, биохимических, иммунологических маркеров повреждения щитовидной железы и надпочечников в острый период и в период ранней реконвалесценции COVID-19.

Разработан научно обоснованный алгоритм диагностики поражения щитовидной железы в острой фазе COVID-19, позволяющий своевременно оценивать риск функциональных нарушений и повышать качество медицинской помощи за счёт персонализированного подхода к ведению пациентов.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация по поставленным цели, задачам и полученным результатам исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 2, 3, паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Общая структура и содержание диссертации

Диссертация написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 глав, содержащих результаты собственных исследований, также заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами, 7 рисунками. Список использованной литературы включает 151 источник, в том числе 17 отечественных и 134 зарубежных.

Глава «Обзор литературы» состоит из 3 подразделов, освещающая имеющиеся сведения о современных аспектах патогенеза COVID-19, особенности структурно-функциональных нарушений надпочечников и щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В главе 2 «Материалы и методы» описывается материал, который был использован в работе, указываются типы и число проведенных исследований. Дана характеристика этапов исследования. Произведено подробное описание дизайна исследования, критериев включения и исключения в выборку исследования. Проведен анализ выборки исследования по возрастному и гендерному признакам. Указаны методы, использованные в ходе выполнения научной работы (клинический, иммунологический, молекулярно-биологический и статистические методы).

Глава 3 «Результаты собственных исследований. Клинико-лабораторная характеристика больных COVID-19» содержит клиническую характеристику пациентов с COVID-19 с учетом степени тяжести и динамики заболевания. Результаты исследований автора убедительно доказывают необходимость комплексной клинико-лабораторной оценки пациентов в острый период COVID-19, ведущей к своевременному выявлению основных клинических проявлений заболевания в рамках наблюдаемых лабораторных изменений. Оценка показателей воспаления

(СРБ, фибриноген), а также органной дисфункции (АЛТ и АСТ, креатинин) обеспечивает возможность диагностики развития второй и третьей фазы COVID-19.

Глава 4 «Тиреоидный профиль, адренокортикотропный гормон и кортизол в сыворотке крови пациентов с COVID-19» содержит данные изменения уровня гормонов щитовидной железы, гипофиза и надпочечников (ТТГ, АКТГ и кортизол соответственно) в зависимости от тяжести болезни. Показано, что вне зависимости от степени тяжести течения заболевания, у пациентов регистрируются изменения как в гормонах надпочечников (гипо- и гиперкортизолемиа), так и в гормонах щитовидной железы (субклинический гипотиреоз, гипертиреоз, синдром низкого Т3). Однако, у больных COVID-19 в остром периоде при тяжелом течении заболевания выявлены статистически значимые шансы развития гипотиреоза в 2,7 раз выше, чем при среднетяжелом течении, а синдрома низкого Т3 в 2,25 раза. Шанс развития гиперкортизолемиа при среднетяжелом течении COVID-19 в 6,19 раз выше, чем при тяжелом течении, что является прогностически значимым критерием оценки развития патологии надпочечников.

В главе 5 «Исходы новой коронавирусной инфекции у реконвалесцентов с учетом функционального состояния щитовидной железы и надпочечников» изложен результат оценки амбулаторных карт пациентов в период реконвалесценции, в ходе которой выявлено, что через 6 месяцев у 4 % лиц на основании клинико-лабораторных данных диагностировано развитие впервые выявленного тиреоидита.

При обсуждении результатов автором проведено обобщение полученных в ходе выполнения диссертационной работы данных, их сопоставление с имеющимися в мировой литературе сведениями.

Выводы вытекают из представленных данных диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Автором предложены научные рекомендации, направленные на дальнейшее совершенствованию лечебно-диагностических мероприятий, а также дальнейшего наблюдения реконвалесцентов COVID-19 в катамнезе для оценки исходов заболевания, представлены перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Апробация результатов

Полученные результаты отражены в 7 научных работах, из них 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации по профилю специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Вместе с тем возникает несколько вопросов:

1. Учитывая, что целью исследования явилось определение степени и значения изменений уровня гормонов надпочечников и щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции для оптимизации тактики ведения больных. Что вы предлагаете в изменении тактики ведения пациентов?

2. Если вы предполагаете в том числе с учетом данных литературы прямое и опосредственное действие на щитовидную железу и надпочечники вируса COVID-19 почему в качестве группы сравнения вы

взяли практически здоровых людей и не взяли в качестве группы сравнения другие респираторные инфекции которые тоже вероятно регистрировались в этот период?

3. Изменения функционального состояния щитовидной железы и надпочечников по результатам исследования были выявлены. Можно ли считать их отдаленными последствия НКВИ у реконвалесцентов (через 6 месяцев). Если да, то с чем это связано?

4. Полученные сведения дополняют знания об иммунопатогенезе COVID-19 и механизмах повреждения щитовидной железы и надпочечников. Какой механизм повреждения щитовидной железы и надпочечников происходит при НКВИ с учетом полученных вами данных?

Заключение

Диссертационная работа Маликовой Яны Владимировны «Клинико-патогенетическое значение изменения уровня гормонов щитовидной железы и надпочечников у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи: определение степени и значения изменений уровня гормонов надпочечников и щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции для оптимизации тактики ведения больных, имеющая важное народно-хозяйственное значение. В данной работе в полном объеме рассмотрена проблема эндокринных осложнений COVID-19, что позволяет усовершенствовать диагностику и тактику ведения заболевания, открывает перспективы решения проблемы поздно выявленных эндокринопатий у реконвалесцентов COVID-19.

Работа Маликовой Я.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого

постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.004.03.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой эпидемиологии и
инфекционных болезней ФГБОУ ВО

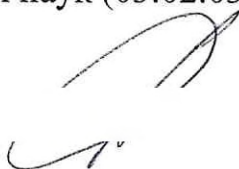
«Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

доктор медицинских наук (03.02.03 - Микробиология),

доцент

Паньков Александр Сергеевич



«01» 12 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Оренбургский государственный медицинский
университет» Минздрава России
460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6
Тел.: +7 (3532) 56-02-23
e-mail: k_epidem@orgma.ru



Подпись официального оппонента, д.м.н., доцента Панькова А.С. заверяю: