

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.264.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета
от 12.11.2024 г., протокол № 32

О присуждении Глушковой Татьяне Валерьевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Состояние респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких» по специальности 3.1.29. Пульмонология принята к защите 08.07.2024 г. (протокол заседания № 24) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (далее - ФГБНУ «ЦНИИТ»), 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 11.04.2012 № 105/нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций».

Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. №118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный №62998).

Соискатель Глушкова Татьяна Валерьевна, 23.05.1985 года рождения, в 2011 г. с отличием окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В августе 2024 г. соискатель Глушкова Т.В. окончила аспирантуру по очной форме обучения по специальности 3.1.29 Пульмонология в Уральском научно-исследовательском институте физиопульмонологии - филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России).

Работает врачом пульмонологом консультативно-диагностического отделения в Уральском научно-исследовательском институте физиопульмонологии - филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Диссертация выполнена в Уральском научно-исследовательском институте физиопульмонологии - филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Научный руководитель:

Лещенко Игорь Викторович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии, профессор.

Официальные оппоненты:

Визель Александр Андреевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный

медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий;

Зайцев Андрей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном Барановой Ириной Александровной, доктором медицинских наук, профессором, кафедра госпитальной терапии Института материнства и детства, профессор, указала, что диссертация Глушковой Татьяны Валерьевны на тему: «Состояние респираторной системы у пациентов, перенесших COVID -19 с поражением легких», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно- квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по разработке алгоритма наблюдения больных в постковидном периоде.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Глушковой Татьяны Валерьевны на тему: «Состояние респираторной системы у пациентов, перенесших COVID -19 с поражением легких», представленная к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п.п. 9, 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в действующей редакции),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 2 от 19 сентября 2024 г.

Отзыв ведущей организации утвержден проректором по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктором биологических наук, профессором РАН Ребриковым Денисом Владимировичем.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Получен 1 патент на изобретение.

Основные положения диссертации доложены на 8 научно-практических конференциях и конгрессах.

Общий объём публикаций составил 44 страницы (4,75 у.п.л.) и содержит 70% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению состояния респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Лещенко И.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение) / И. В. Лещенко, Т. В. Глушкова // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 795-805.

2. Глушкова Т.В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную

инфекцию с поражением легких (годовое наблюдение) / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, А. В. Савельев, С. Н. Скорняков // РМЖ. – 2023. – № 1. – С. 2-5.

3. Лещенко И.В. Респираторные нарушения при постковидном синдроме / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова, Т. В. Глушкова, С. Н. Скорняков // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 203-209.

4. Глушкова Т.В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, С. Н. Скорняков, А. В. Савельев // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 44-51.

5. Глушкова, Т. В. Оценка состояния респираторной системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких (12-месячное наблюдение) / Т. В. Глушкова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1. – С. 127-129.

На диссертацию и автореферат поступили 4 положительных отзыва:
от Авдеева Сергея Николаевича - доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); кафедра пульмонологии лечебного факультета, заведующий;

от Игнатовой Галины Львовны - доктора медицинских наук, профессора, ФГБОУ ВО Южно-уральского государственного медицинского университета Минздрава России; кафедра терапии института дополнительного профессионального образования, заведующая;

от Демко Ирины Владимировны - доктора медицинских наук, профессора, ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. Профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, заведующая;

от Трофименко Ирины Николаевны - доктора медицинских наук, доцента, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, заведующая.

Авторы отзывов отмечают, что в диссертационном исследовании Глушковой Т.В. присутствует научная новизна и реальные практические рекомендации, что является определяющим для вынесения общей положительной оценки работы. Наиболее ценным, с точки зрения научной новизны, является выделение трех фенотипов нарушения диффузионной способности легких у пациентов, перенесших COVID-19.

Предлагаемый алгоритм обследования больных данной категории, имеет практическую значимость для врачей реальной клинической практики, т.к. включенные в алгоритм методы и длительность наблюдения позволяют сепарировать поток пациентов, перенесших COVID-19, с целью выявления только тех групп больных, кто имеет риск формирования стойкого нарушения функции дыхания.

Отзывы критических замечаний не имеют, вопросов к соискателю не содержат.

На основании анализа результатов диссертационного исследования, изложенных в автореферате авторы отзывов делают заключение о том, что диссертационная работа Глушковой Татьяны Валерьевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается сферой их научных интересов, созвучных тематике

диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по пульмонологии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны фенотипы нарушения диффузионной способности легких у пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения: преимущественно перфузионный фенотип, преимущественно вентиляционный фенотип, сочетанный перфузионно – вентиляционный фенотип. Каждому из фенотипов определены соответствующие тяжесть, временные периоды постковидного периода, прогнозируемые показатели уровня диффузионной способности легких и КТ-паттерны, **предложен** алгоритм наблюдения пациентов в постковидном периоде с различной степенью тяжести COVID-19 в анамнезе. Алгоритм предусматривает использование наиболее информативных для выявления патологии респираторной системы комплекса клинических (тест с 6-минутной шаговой пробой - 6-МШП), функциональных (исследование диффузионной способности легких методом однократного вдоха – DLco) и инструментальных методов обследования (компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки - КТВР ОГК) пациентов в амбулаторных условиях, **доказано** влияние тяжести перенесенной инфекции COVID-19 на функциональное состояние респираторной системы в постковидном периоде. У пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19 и нуждающихся в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведении высокопоточной кислородотерапии (ВПО),

через 12 месяцев статистически значимо чаще регистрируется уровень $DL_{CO} < 60\%$ ($p=0,03$, $p=0,02$ и $p=0,04$, соответственно) по сравнению с пациентами среднетяжелого течения. У пациентов тяжелого течения COVID-19 доказано чередование фенотипов нарушения диффузионной способности легких в течение постковидного периода (сочетанный перфузионно – вентиляционный фенотип через 12 месяцев сменяется преимущественно вентиляционным фенотипом). Уровень DL_{CO} для данной группы больных через 12 и 18 месяцев не достигает значений $>80\%$ ($60(53-68)\%$), что требует наблюдения не менее 18 месяцев, по сравнению с больными среднетяжелого течения (через 18 месяцев $DL_{CO} \geq 80\%$, $81(67-81)\%$). Доказано, что у больных со среднетяжелым и тяжелым нарушением диффузионной способности легких, через 12 месяцев постковидного периода чаще определяются ретикулярные изменения и расширенные просветы бронхов ($p=0,02$ и $p=0,01$, соответственно) и этим обусловлено включение данных КТ-паттернов для оценки в алгоритме наблюдения,

введены новые представления о восстановлении газообменной функции легких в постковидном периоде на основании изучения компонентов, влияющих на уровень диффузионной способности легких – альвеолярный объем (VA) и коэффициент переноса (DL_{CO}/VA). Сопоставления уровней VA и DL_{CO}/VA в динамике у пациентов с различной тяжестью перенесенной инфекции COVID-19 позволили впервые сформулировать фенотипы нарушения диффузионной способности легких. Показано восстановление в течение 12 месяцев до физиологической нормы значений DL_{CO}/VA , независимо от тяжести COVID-19 ($85(82-89)\%$ и $86(80-90)\%$ для среднетяжелого и тяжелого течения). В тоже время выявлено значимое влияние уровня VA на общее значение DL_{CO} . Через 12 месяцев уровень VA составил $87(77-94)\%$ и $76(71-84)\%$ при уровне DL_{CO} $75(71-80)\%$ и $64(57-75\%)$ для больных среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 в анамнезе, соответственно. Методом ROC-анализа показано влияние

патологических изменений в легочной ткани на уровень VA, а именно: через 3 месяца ретикулярные изменения и расширенные просветы бронхов определялись при VA=65% и 66%, через 12 месяцев – 71% при наличии ретикулярных изменений, полученные модели статистически значимы ($p < 0,01$). Таким образом, потеря альвеолярных единиц является основой длительного падения DLco у больных с сохраняющимися патологическими изменениями в легочной ткани и перенесших тяжелое течение COVID-19.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны особенности функциональных нарушений в постковидном периоде у пациентов, перенесших различную степень тяжести COVID-19, что позволяет прогнозировать падение газообменной функции легких и определять сроки наблюдения различных групп больных, в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска DLco<60% (тяжелое течение, нахождение в ОРИТ и ВПО).

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использован комплексный подход к оценке состояния респираторной системы, включающий данные анкетирования (опросник уровня одышки mMRC), 6-МШП, инструментального обследования (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких), лучевого обследования (КТВР ОГК) с целью динамического изучения основных параметров, отражающих респираторное здоровье в постковидном периоде,

изложены доказательства преобладающего нарушения газообменной функции у больных, перенесших COVID-19, над обструктивными и рестриктивными нарушениями, регистрируемыми по данным спирометрии, независимо от тяжести заболевания. В исследуемой группе доли больных с ОФВ1<80%, ФЖЕЛ<80%, DLco 80-60% и DLco<60% через 12 месяцев составили: 7,1%, 7,1%, 64,3%, 7,1% среднетяжелого

течения и 20,0%, 33,3%, 53,3%, 63,7% тяжелого течения, соответственно. С 3-го по 12-й месяцы наблюдения среди всех групп больных, распределенных по тяжести заболевания, доказан статистически значимый рост уровня DLco ($p < 0,01$), что подтверждает восстановительный потенциал функции легких в течение первого года от первых симптомов COVID-19,

раскрыты вопросы динамики функциональных нарушений и патологических изменений в легочной ткани в течение 18-месячного наблюдения у больных, распределенных по объему поражения легочной ткани и тяжести заболевания. Подтверждена главенствующая роль тяжести COVID-19 и факторов, связанных с тяжелым течением (пребывание в ОРИТ, ВПО) в отношении прогноза респираторных нарушений и снижения SpO₂ < 92% на 50(36-68) день. В тоже время установлено, что объем поражения легочной ткани 72% и более в 1,4 раза чаще определялся у больных с длительным и значимым падением DLco (<60% через 12 месяцев), что наделяет данный факт важным клиническим значением,

изучены в комплексе данные жалоб, функции и патологических изменений в легочной ткани, позволяющие составить полное представление и дать оценку состояния респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Определены факторы риска и значимые КТ – паттерны для прогнозирования падения DLco < 60% через 12 месяцев, показан более благоприятный прогноз для среднетяжелых больных по сравнению с тяжелыми,

проведена модернизация интерпретации показателя диффузионной способности легких у больных, перенесших COVID-19. Совокупная оценка компонентов, влияющих на уровень DLco (VA и DLco/VA), позволяет определять преимущественный вид патологии, за счет которой формируется общий результат DLco на момент проведения исследования (нарушение перфузии и/или вентиляции). Такой подход персонализирует

представления о газообменной функции легких и косвенно дает возможность судить о состоянии альвеолярно-капиллярной мембраны.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен алгоритм наблюдения больных в постковидном периоде в работу консультативно-диагностического отделения УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и используется при подготовке и усовершенствовании врачей фтизиатров учебного центра УНИИФ - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,

определены перспективы внедрения алгоритма наблюдения пациентов в постковидном периоде в амбулаторно – поликлинической службе, в частности, работе врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов и фтизиатров. Алгоритм включает только наиболее информативные методы исследования респираторной системы, не требует задействования ресурсов круглосуточного стационара и позволяет персонифицировать длительность наблюдения в зависимости от отсутствия/наличия патологических отклонений по результатам обследования,

создана система прогнозирования уровня диффузионной способности легких и изменений в легочной ткани на основании известных данных о тяжести COVID-19 и времени постковидного периода, считая от первых симптомов заболевания. Представленные прогнозируемые данные предлагается учитывать в случаях отсутствия возможностей для проведения диффузионной способности легких и КТВР ОГК,

представлены практические рекомендации применения алгоритма в зависимости от тяжести заболевания и предлагающие наблюдение отдельных групп больных не менее 18-ти месяцев. В учет берутся данные, демонстрирующие, что у больных среднетяжелого течения уровень DLco через 18 месяцев достигает значений >80%, в то время как у больных тяжелого течения уровень DLco к этому времени не нормализуется.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

распределенные на группы сравнения больные, в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и объема поражения легких сопоставимы по возрасту, полу и коморбидной патологии. Выбор методов обследования респираторной функции целесообразен, достаточен для всесторонней оценки и включает проведение спирометрии, бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности легких, 6-МШП. Представленные методы широко используются в мировой медицинской практике и зарекомендовали себя как информативные, воспроизводимые и объективные. Длительность наблюдения (18 месяцев) достаточна для получения результатов, необходимых для решения поставленной научной задачи в соответствии с принципами доказательной медицины,

теория построена на общеизвестных и проверяемых данных, согласуется с данными литературы по теме диссертации и подтверждена результатами проведенного исследования, соответствующего основным требованиям научной методологии и доказательной медицины. Выводы и положения аргументированы и подкрепляются достоверными результатами исследования,

идея базируется на данных, опубликованных ранее другими исследователями, изучающими вопросы последствий COVID-19, эволюции патологических изменений в легочной ткани, выявлении факторов риска неблагоприятного прогноза для пациентов с постковидным синдромом. Объем изученного материала достаточен и позволяет резюмировать отсутствие принципиальных расхождений в понимании течения постковидного периода,

использованы литературные данные отечественных и зарубежных авторов, посвященных динамике клинических и функциональных нарушений, факторам риска, интерпретации данных КТВР ОГК. В частности, рассматривается вопрос о расхождениях в толковании КТ-

паттернов в постковидном периоде врачами рентгенологами и клиницистами, что подчеркивает важность совокупного изучения накопленного опыта,

установлено качественное совпадение полученных результатов с результатами мировой литературы, однако получены новые количественные данные в отношении показателя диффузионной способности легких после проведения комплексного динамического анализа каждого из компонентов, отвечающих за перфузию или вентиляцию, что и определяет научную новизну диссертационного исследования,

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования сопоставимых групп сравнения с последующей обработкой полученных данных методами параметрической и непараметрической статистики и графическим представлением результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в разработке концепции, цели, задач, дизайна и методологии исследования. Автором выполнен самостоятельно анализ литературы, определена актуальность и нерешенные вопросы изучаемой темы, проведен набор материала, обработка и интерпретация исходных данных и результатов обследования групп больных с применением современных методов статистического анализа, установлены основные закономерности динамики изучаемых параметров, проведена апробация основных выводов и положений исследования, подготовлены доклады и публикации в профильных научных изданиях. Проведена эффективная работа по внедрению алгоритма обследования больных в постковидном периоде в медицинскую практику и в теоретическую часть учебного центра по усовершенствованию врачей.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной актуальной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, кроме замечаний редакционного характера.

Соискатель Глушкова Татьяна Валерьевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Глушковой Татьяны Валерьевны на тему «Состояние респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология соответствует требованиям пунктов 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 12 ноября 2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – разработка научно обоснованного индивидуализированного подхода к наблюдению пациентов, перенесших COVID-19, на основании комплексной клинико-функциональной и рентгенологической оценки респираторной системы при длительном наблюдении, с учетом выделения фенотипов нарушений диффузионной способности легких, отражающих тяжесть течения постковидного периода больных, имеющего существенное научно-практическое значение для медицинской науки и пульмонологии в

частности, присудить Глушковой Татьяне Валерьевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.1.29 Пульмонология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



Handwritten signature in blue ink.

Эргешов А.

Учёный секретарь
диссертационного совета 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор медицинских наук

Handwritten signature in blue ink.

Юхименко Н.В.

12.11.2024г.