ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Климовой Елены Анатольевны на диссертационную работу Пылаевой Софии Константиновны на тему: «Диагностические и прогностические маркеры при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в различные периоды пандемии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.10 Вирусология и 3.1.22 Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Пылаевой Софии Константиновны посвящена актуальной научно-практической проблеме - совершенствованию подходов к лабораторной диагностике и прогнозированию течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с учетом эволюции возбудителя и последовательной смены его генетических вариантов.

Актуальность выбранной темы определяется тем, что даже после завершения наиболее интенсивной фазы пандемии SARS-CoV-2 продолжает циркулировать и эволюционировать, а сформированный после инфекции или вакцинации гуморальный иммунитет не обеспечивает одинаковой степени защиты от антигенно различных вариантов вируса. В этих условиях сохраняет значение объективная оценка функциональной активности антител, корректная интерпретация серологических исследований и поиск лабораторных показателей, позволяющих своевременно выделять пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания.

Особое внимание в работе обоснованно уделено практически значимым проблемам. Первая связана с ложноположительными результатами определения специфического иммуноглобулина М к SARS-CoV-2 (IgM), которые в период массового серологического скрининга могли приводить к диагностической неопределенности и неоправданным ограничениям для пациентов. Вторая касается несоответствия между количественным уровнем специфического иммуноглобулина G к SARS-CoV-2 (Ig G), определяемым коммерческими тест-системами, и

фактической вируснейтрализующей активностью антител в отношении антигенно изменившихся вариантов вируса.

Отдельное направление исследования связано с прогнозированием неблагоприятного течения COVID-19. Автор рассматривает лейкоцитарные индексы, D-димер, С-реактивный белок и лактатдегидрогеназу, а также впервые в рамках представленной работы детально анализирует изоферментный спектр ЛДГ, как потенциальный инструмент оценки органного поражения и риска неблагоприятного исхода. Таким образом, тема диссертации соответствует современным задачам вирусологии и инфекционных болезней и имеет несомненную практическую значимость.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и логично. Они последовательно охватывают изучение ложноположительных IgM, выделение и характеристику изолятов SARS-CoV-2, исследование перекрестной вируснейтрализующей активности сывороток пациентов перенесших COVID19, оценку связи IgG с нейтрализующей активностью, а также изучение прогностической роли лабораторных показателей и изоферментов ЛДГ.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Пылаевой С.К. выполнена на высоком методологическом уровне. Дизайн исследования включает ретроспективный и проспективный этапы с охватом более 1500 пациентов и охватывает период с июля 2020 года по январь 2024 года. Диссертационная работа состоит из 4-х последовательных частей. Первая часть, проведенная в 2020 году, была посвящена изучению причин возникновения ложноположительных результатов определения IgM к вирусу SARS-CoV-2 на выборке медицинских работников ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», составившей 102 наблюдения. Во второй части исследования, осуществленной в период с октября 2022 года по январь 2024 года, были выделены изоляты вируса SARS-CoV-2 из назофарингеальных мазков с последующим

секвенированием генома, в результате чего было отобрано 720 проб от пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». Третья часть исследования включала анализ вируснейтрализующей активности сывороток, собранных от пациентов с диагнозом COVID-19 в 2020 и 2021 годах, в отношении вариантов SARS-CoV-2, циркулировавших в период с 2020 по 2025 годы, в исследовании участвовали 286 пациентов. Четвертая часть исследования продолжила изучение прогностических характеристик, в ходе которой был определен порог значимости общей лактатдегидрогеназы и ее изотипов для прогнозирования неблагоприятного течения пневмонии при COVID-19, в исследовании приняли участие 489 пациентов ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ».

Достоверность основных положений диссертации определяется проработанным дизайном исследования, продолжительным периодом наблюдения и использованием современных вирусологических, серологических, клинико-лабораторных и статистических методов.

Основные положения и результаты диссертационного исследования Пылаевой Софии Константиновны в полном объеме отражены в 5 печатных работах. Полученные результаты соответствуют поставленным задачам, а выводы логично вытекают из представленных данных. Практические рекомендации имеют связь с результатами исследования и направлены на применение полученных данных в клинической практике.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы заключается в комплексном изучении диагностических и прогностических маркеров COVID-19 в условиях длительной эволюции SARS-CoV-2. Автором предложен алгоритм верификации изолированного положительного специфического иммуноглобулина М к SARS-CoV-2 на основании исследования парных сывороток; в исследовании получена коллекция изолятов различных генетических линий вируса; проведена оценка

перекрестной вируснейтрализующей активности сывороток по отношению к вариантам, циркулировавшим в разные периоды в Москве и Московской области.

Новым представляется также сопоставление уровня IgG, определяемого коммерческой системой (Mindray CL-2000; иммунохемилюминесцентный анализ), с функциональной нейтрализующей активностью. Это позволяет обоснованно поставить вопрос о пределах использования стандартных количественных серологических тестов для оценки иммунного ответа.

Самостоятельное научное значение имеет определение порогового значения общей активности ЛДГ ≥372 Ед/л и детальное исследование изоферментного спектра ЛДГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Работа показывает возможность использования данного подхода как дополнительного инструмента ранней оценки риска неблагоприятного исхода и органного поражения.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о динамике гуморального иммунитета при последовательной смене вариантов SARS-CoV-2 и о соотношении функциональной активности антител. Полученные данные подтверждают необходимость учитывать антигенное соответствие исследуемого теста циркулирующему варианту вируса.

Практическая значимость определяется возможностью использования предложенного алгоритма при изолированном выявлении IgM, а также применением показателей ИСНЛ, D-димера, СРБ и ЛДГ при оценке риска тяжелого течения COVID-19. Особый интерес представляет рекомендация по проведению анализа изоферментного спектра ЛДГ у пациентов с повышенной общей активностью фермента. Результаты этого направления уже используются в работе ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ». Материалы диссертационной работы включены в монографию «COVID-19: опыт российской медицины: в 4 томах», 2025 г.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По содержанию, примененным методам и полученным результатам диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.10 Вирусология (медицинские науки): пункту 7 - изучение противовирусного иммунитета, иммунохимические исследования вирусных антигенов, изучение гуморального, клеточного иммунитета и иммунопатологических реакций; пункту 10 - разработка мер предупреждения, диагностики и лечения вирусных заболеваний, совершенствование лабораторной диагностики, терапии, и иммунопрофилактики вирусных инфекций, проблемы санитарной вирусологии.

Работа включает изучение противовирусного и гуморального иммунитета, иммунохимические исследования, выделение и характеристику вирусных изолятов, анализ генетической изменчивости SARS-CoV-2 и совершенствование лабораторной диагностики вирусной инфекции.

Клиническая часть исследования соответствует специальности 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки): пункту 2 - Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов; пункту 3 - Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования были представлены на российских международных научно-практических конференциях и конгрессе по инфекционным болезням в 2023-2025 гг. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 3 научные статьи и 1 научный обзор в изданиях, рекомендованных ВАК, а также главу монографии.

В ходе исследования также были выделены два изолята коронавируса, нуклеотидные последовательности которых внесены в международную базу данных GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, EPI_ISL_19062522; EPI_ISL_19062520), что имеет практическое значение для мониторинга эволюции вируса, прогнозирования эпидемической ситуации и анализа региональных особенностей его циркуляции.

Представленные сведения свидетельствуют о достаточной степени апробации результатов и их научной востребованности.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, библиографию и приложение. Работа содержит 31 таблицу, 13 рисунков и 4 клинических наблюдения; список литературы включает 153 источника, в том числе 129 зарубежных.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором последовательно рассмотрены таксономия и биология SARS-CoV-2, эволюция вируса, клиническое течение COVID-19, методы диагностики, особенности серологического ответа, проблема ложноположительных IgM, вируснейтрализующие антитела и прогностические маркеры тяжести течения COVID-19.

Во второй главе подробно представлены материалы и методы исследования. Положительно следует оценить детальное описание формирования исследуемых групп и примененных лабораторных методов.

Третья глава содержит собственные результаты и их обсуждение и разделена на 4 последовательные части.

Первая часть исследования выполнена на сформированных группах медицинских работников. В основную группу вошли 33 человека с двукратно положительным IgM, отрицательными IgG в парных сыворотках, отсутствием

клинических проявлений и отрицательными результатами ПЦР; контрольная группа была сформирована методом парного подбора. Кроме того, была сформирована позитивная контрольная группа для оценки сроков сероконверсии.

Полученные данные убедительно демонстрируют воспроизводимость изолированного положительного результата IgM в различных тест-системах при отсутствии сероконверсии IgG.

Вторая и третья части работы имеют существенное вирусологическое значение. Из 1105 назофарингеальных образцов было выделено 112 изолятов SARS-CoV-2, а для 54 из них получены последовательности гена S. На основании анализа были представлены различные генетические линии, включая Delta, BA.4/BA.5, BQ.1, XBB, XBB.1.9, XBB.1.16 и EG.5.1. Особого внимания заслуживает использование полученных изолятов в реакции нейтрализации. В окончательную выборку для соответствующей части исследования вошли данные 286 пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии ограниченной, но сохраняющейся перекрестной вируснейтрализующей активности антител, причем сыворотки пациентов, перенесших инфекцию в период циркуляции варианта Delta, демонстрировали более широкий спектр активности в отношении последующих вариантов.

Важным является сопоставление результатов стандартного определения IgG с функциональной вируснейтрализующей активностью. Автором показано, что корреляция между уровнем IgG, определяемым на анализаторе Mindray CL-2000, и титрами вируснейтрализующих антител не является высокой и изменяется в зависимости от варианта вируса.

Четвертая часть исследования, посвященная прогностической значимости ЛДГ, выполнена на достаточно представительной для одноцентрового ретроспективного исследования выборке - 461 истории болезни. При этом автор четко определил критерии включения и исключения пациентов.

Убедительными являются результаты анализа связи уровня ЛДГ с клиническими исходами. У пациентов с ЛДГ ≥372 Ед/л медиана длительности госпитализации составляла 13 дней против 7 дней в группе с ЛДГ <372 Ед/л. Частота перевода в ОРИТ составляла соответственно 29,0% и 1,6%, относительный риск перевода в ОРИТ - 17,7.

Представляют интерес и результаты изучения изоферментного спектра ЛДГ. У пациентов с повышенной общей активностью фермента выявлены статистически значимые отличия по фракциям ЛДГ по сравнению со здоровыми донорами. Дополнительный анализ продемонстрировал взаимосвязь изменений спектра ЛДГ с показателями сердечной и почечной дисфункции, а также тяжестью поражения легких.

Завершается диссертация Пылаевой Софии Константиновны формированием научно-обоснованных выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы.

В целом изложение материала последовательное, логичное и позволяет проследить связь между поставленными задачами, полученными результатами и сформулированными выводами.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. Общая оценка диссертационной работы Пылаевой С.К. положительная.

При большом объеме актуального научного материала в качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на вопрос:

При интерпретации различий в вируснейтрализующей активности сывороток, полученных в разные периоды пандемии, существенное значение потенциально могут иметь не только свойства циркулирующего варианта, но и вакцинация, предшествующие инфекции и особенности формирования иммунного ответа. Насколько возможно по имеющимся данным разделить влияние этих факторов?

Указанный вопрос не снижает общей положительной оценки диссертационной работы, не затрагивает основных положений, научной новизны и практической значимости полученных результатов и носит характер научной дискуссии, направленной на более детальное обсуждение интерпретации полученных данных.

Заключение

Диссертация Пылаевой Софии Константиновны «Диагностические и прогностические маркеры при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в различные периоды пандемии», выполненной под руководством доктора биологических наук Козловской Л.И и доктора медицинских наук, профессора Еровиченкова А.А. является завершенной самостоятельно выполненной на высоком методическом уровне научно-квалификационной работой. В диссертационной работе решена важная актуальная задача, имеющая теоретическое и практическое значение для вирусологии и инфекционных болезней по совершенствованию диагностики инфекции SARS-CoV-2, оценке функциональной активности гуморального иммунитета и прогнозированию тяжести и исходов COVID-19 с учетом изменчивости вируса в различные периоды пандемии

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, достоверности полученных результатов и их практической и теоретической значимости диссертационная работа Пылаевой Софии Константиновны соответствует требованиям п.п. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382, от 18.07.2026 №905 ред. от 18.07.2026 г.),

предъявляемым к диссертантам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Пылаева С.К. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.10 Вирусология и 3.1.22 Инфекционные болезни

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 диссертационного совета 24.1.255.01

Официальный оппонент:
Профессор кафедры инфекционных
болезней и эпидемиологии,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
e-mail: elena_klimova_@mail.ru
тел: +7(910)409-48-05

Климова Елена Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора, доцента Климовой Е.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук

Раснер Павел Ильич

«06» октября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127003, г. Москва, улица Долгоруковская, дом 4. Тел.:+7(495)609-67-00,e-mail: msmsu@msmsu.ru