

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны заведующего кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Осипцова Валерия Николаевича на тему «Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационной работы

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала серьезнейшим вызовом для мирового здравоохранения, вскрыв не только проблемы организации медицинской помощи, но и значительные пробелы в фундаментальном понимании патогенеза вирусных поражений респираторного тракта. Несмотря на окончание острой фазы пандемии, долгосрочные последствия инфекции (Long-COVID, постковидный синдром) и риск развития вторичного иммунодефицита у переболевших сохраняют высокую медико-социальную значимость.

Механизмы, с помощью которых активируется иммунный ответ при инфекции SARS-CoV-2, участие врожденного и адаптивного иммунного ответа до сих пор изучены недостаточно. В настоящее время общепризнано, что слизистая оболочка дыхательных путей является не просто механическим барьером, а активной иммунологической ареной. Ключевой фактор мукозального иммунитета – секреторный IgA (sIgA) – нейтрализуя SARS-CoV-2, модулирует микробиоту и влияет на системные иммунные реакции. Однако динамика локальной продукции sIgA в различных биотопах (носоглотка, ротоглотка, слюна) при разной степени тяжести COVID-19 также недостаточно изучена, что создает препятствия для разработки алгоритма и способов иммунокоррекции.

Отдельной и крайне важной проблемой является дисфункция фагоцитарного звена. Нарушение функции фагоцитов, в первую очередь

моноцитов, у пациентов с COVID-19 связывают с повышенной восприимчивостью к вторичным бактериальным и грибковым инфекциям, которые значительно утяжеляют прогноз. В этой связи поиск иммуномодуляторов, способных восстанавливать нарушенные звенья иммунитета (как локального мукозального, так и клеточного), является приоритетной задачей. Одним из таких перспективных средств, особенно на постсоветском пространстве, являются бактериальные лизаты, обладающие доказанной безопасностью и способностью индуцировать тренированный иммунитет. Отечественный препарат «Иммуновак-ВП-4», ранее успешно применявшийся при хронических инфекциях, требует переоценки его эффективности в контексте новой коронавирусной инфекции, особенно в аспекте отдаленных результатов.

Таким образом, диссертационное исследование В.Н. Осипцова, посвященное комплексной оценке мукозального иммунитета (sIgA) и фагоцитарной активности у пациентов с COVID-19, а также разработке патогенетически обоснованных подходов к их коррекции с помощью бактериального лизата, является безусловно актуальным, своевременным и имеющим высокую научно-практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Обоснованность научных положений обеспечивается репрезентативным объемом выборки (105 пациентов), четким дизайном проспективного наблюдательного исследования с рандомизацией, строгими критериями включения/невключения, а также грамотным формированием групп исследования и контроля. Автором корректно применены современные методы статистического анализа, включая непараметрические критерии (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса), регрессионный анализ Пуассона с поправкой на избыточное число нулей (Zero Inflated Poisson regression) для оценки отдаленной заболеваемости, а также метод Каплана-Майера для анализа длительности госпитализации. Применение кластерного анализа не

как дескриптивного инструмента, а как метода объективной стратификации пациентов по тяжести (на основе SpO₂, СРБ, АСТ) значительно усиливает доказательность выводов. Все сформулированные выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленных результатов и соответствуют поставленным задачам, что не вызывает сомнений в их обоснованности.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечивается: достаточным и репрезентативным объемом клинического материала; использованием стандартизированных, высокоинформативных лабораторных методов (проточная цитофлуориметрия, твердофазный ИФА, ПЦР); корректным применением современных методов статистической обработки (проверка распределения, апостериорные сравнения с поправкой на множественные сравнения); отсутствием конфликта интересов и независимым анализом данных.

Научная новизна работы является высокой и заключается в следующих фундаментальных и прикладных аспектах, касающиеся патофизиологии вирусных пневмоний, иммунологической диагностики поражения легких и иммуномодулирующей терапии респираторных инфекций.

Впервые в клинической практике предложен и валидирован кластерный подход к стратификации тяжести COVID-ассоциированной пневмонии, основанный не на изолированной оценке инструментальных данных (КТ), а на комбинации: функциональных показателей гипоксемии и биохимических маркеров системного воспаления. Показано, что данный кластерный алгоритм позволяет еще до выполнения КТ или на этапе первичного осмотра выделить группу пациентов с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности (SpO₂ ≤92%, СРБ ≥20 мг/л).

Продemonстрировано, что содержание и динамика секреторного IgA при COVID-ассоциированной пневмонии различается в различных отделах верхних дыхательных путей и слюне. Впервые показаны уровни, динамика

моноцитарного и нейтрофильного индексов, их взаимосвязь с тяжестью заболевания.

На достаточной выборке показана эффективность интраназального и перорального введения Иммуновак-ВП-4 у пациентов со среднетяжелым COVID- ассоциированным поражением легких. Приведены результаты проведенного анализа развития повторных эпизодов ОРВИ и пневмонии после перенесенного COVID-19 в зависимости от тяжести и проведенного лечения. Показано, что применение Иммуновак-ВП-4 в острый период COVID-19 статистически значимо снижает риск развития новых эпизодов ОРВИ в течение 4 месяцев после выписки в 4,9–9,9 раза, независимо от тяжести перенесенного заболевания, а риск развития пневмонии после выписки не зависит от лечения, а определяется исходной тяжестью COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость работы определяется получением новых фундаментальных данных о гетерогенности мукозального иммунного ответа на SARS-CoV-2, о дифференциальной роли моноцитов и нейтрофилов в фагоцитозе при вирусной пневмонии, а также о механизмах долгосрочной иммуномодуляции бактериальными лизатами.

Практическая значимость не вызывает сомнений и подтверждается конкретными рекомендациями для практического здравоохранения: комбинацию функциональных (SpO_2) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей можно использовать для ранней стратификации степени тяжести COVID-ассоциированного поражения легких. Определение содержания и динамики восстановления уровня назального, фарингеального sIgA и sIgA в слюне у пациентов с COVID-19 позволяет выявить нарушения мукозального иммунитета и разработать стратегию иммуномодулирующей терапии в острый период COVID-19. Определение и мониторинг моноцитарного индекса позволяет объективно оценивать эффективность терапии, риск развития бактериальных осложнений.

Применение Иммуновак-ВП-4 в качестве адъювантной терапии у пациентов со среднетяжелым COVID-19 может привести к улучшению состояния мукозального иммунного ответа, фагоцитарной функции моноцитов, ускоряет клиническое выздоровление и сокращает длительность госпитализации. Для снижения риска развития ОРВИ после перенесенного COVID-19 целесообразно включать Иммуновак-ВП-4 в комплексное лечение острой фазы COVID-19.

Данная диссертационная работа имеет высокую практическую значимость, основные положения диссертации и полученные результаты внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», в практику научной и учебной деятельности ФГБНУ «Научно-исследовательский институт сывороток и вакцин имени И.И. Мечникова».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология (области исследования в пунктах 1, 2, 4 и 7), 3.2.7. Иммунология (области исследования в пунктах 2, 4, 5, 6, 7 и 9).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 3 иные публикации в международных и всероссийских журналах.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и

условных обозначений, списка литературы, приложения. Иллюстрирована 19 рисунками и 10 таблицами. Список литературы содержит 186 источников, в том числе 9 русскоязычных и 177 зарубежных.

Введение содержит четкую формулировку цели и 5 конкретных задач, адекватно отражающих этапы исследования.

Обзор литературы написан хорошим научным языком и демонстрирует понимание автором современных проблем патофизиологии COVID-19 и мукозального иммунитета. Критический анализ источников позволил автору четко обосновать пробелы в изучаемой области.

Глава «Материалы и методы» подробна и позволяет воспроизвести исследование. Дизайн представлен ясно и логично. Особого внимания заслуживает корректное описание методов статистической обработки данных, которые были использованы в работе.

В главе «Результаты собственных исследований» последовательно изложены полученные данные - от клинической характеристики до отдаленных исходов, с достаточным количеством таблиц и рисунков. Данные кластеризации и графики, отражающие динамику исследуемых показателей отличаются высокой информативностью.

В главе «Обсуждение» обоснованы полученные результаты, а анализ с привлечением широкого круга зарубежных источников, подчеркивает эрудицию автора и корректность интерпретаций.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью отвечают поставленным в работе задачам. Практические рекомендации носят обоснованный характер, конкретны и доступны для понимания.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям оформления и полностью отражает основные положения диссертации, обоснование актуальности исследования и научной новизны, содержит основные результаты, положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями и отличается актуальностью поставленных задач, новизной исследования, тщательным анализом достаточного объема клинического материала и статистической обработкой данных с использованием современных методов статистики, логичными выводами и обоснованной практической значимостью.

В качестве замечаний следует отметить, что в диссертационной работе имеются орфографические и синтаксические ошибки, стилистические неточности. Однако указанные замечания не снижают общую ценность диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы Осипцова Валерия Николаевича не имею.

При анализе диссертации возникли следующие вопросы:

1. Учитывалось ли влияние сопутствующих заболеваний пациентов на течение COVID-19 и получаемую терапию, в том числе Иммуновак-ВП-4?
2. Возможно ли применение Иммуновак-ВП-4 в качестве профилактики ОРВИ различной этиологии и какова схема применения?
3. Каковы противопоказания к назначению Иммуновак-ВП-4?
4. Встречались ли среди ваших пациентов лица с крайне низким sIgA и подозрением на селективный дефицит IgA?

Заключение

Диссертационная работа Осипцова Валерия Николаевича «Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на высоком методическом уровне решена актуальная научная задача по изучению закономерностей нарушений мукозального иммунитета и фагоцитоза при COVID-19 различной степени тяжести и применению бактериального лизата для их коррекции.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Осипцов Валерий Николаевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой
аллергологии и иммунологии
ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор

Ненашева Наталья Михайловна

« 05 » 05 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., доцент

Шестакова Екатерина Алексеевна

« 05 » 05 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел.: 8(495) 680-05-99; e-mail: rmanpo.ru
Сайт: <http://rmanpo.ru>