

ОТЗЫВ

официального оппонента

**Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук
профессора Ковальчука Виталия Владимировича
на диссертационную работу Михеевой Анны Геннадьевны
на тему «Клинические особенности и диагностика когнитивных и
эмоциональных расстройств у пациентов, перенёсших COVID-19»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.24. – Неврология**

Актуальность темы исследования

В конце 2019 года всему человечеству природой был брошен яркий вызов, в результате чего современное общество столкнулось с серьезными проблемами и вопросами.

Появление COVID-19 и распространение данного заболевания по всему миру поставило перед специалистами здравоохранения сложные задачи, связанные с оказанием специализированной медицинской помощи и предупреждением возможных осложнений.

И до настоящего времени COVID-19 является одной из острых медико-социальных проблем современного общества, а поиски путей грамотного ведения и эффективной терапии и реабилитации пациентов с данным заболеванием и особенно его последствиями и осложнениями – одной из ведущих задач медицинского сообщества всей нашей Планеты.

По мере накопления клинического опыта стало очевидно, что значительная часть пациентов даже после клинического выздоровления продолжает предъявлять многочисленные жалобы, объединяемые в понятие постковидного синдрома.

И сейчас вопросы и проблемы последствий COVID-19 остаются. И нам необходимо отвечать на данные вопросы и решать данные проблемы.

Одной из существенных проблем новой коронавирусной инфекции является вопрос неврологических проявлений, осложнений и последствий, ведущими из которых являются когнитивные и эмоциональные нарушения, существенно снижающие уровень трудоспособности и социальной адаптации пациентов и соответственно качество их жизни.

Когнитивные расстройства выявляются даже у пациентов, перенесших COVID-19 в лёгкой форме. Эмоциональные нарушения, включающие депрессивную симптоматику, тревожно-фобические расстройства, апатию и выраженную усталость, также демонстрируют высокую распространённость и стойкость, нередко сохраняясь в течение длительного времени после перенесенного инфекционного процесса.

Несмотря на большое число публикаций, посвящённых постковидному синдрому, остаются открытыми вопросы структуры и взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений, их клинико-демографических и патогенетических предикторов, а также долгосрочного влияния на качество жизни. Дискуссионными являются вопросы роли лабораторных маркеров, в том числе и воспалительных в диагностике когнитивных и эмоциональных расстройств в постковидном периоде. Недостаточно разработаны клинико-диагностические алгоритмы, позволяющие своевременно выявлять данные нарушения, определять группы риска и выстраивать персонифицированные реабилитационные маршруты.

В связи с этим исследование, посвящённое клиническим особенностям и диагностике когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19, с оценкой их влияния на качество жизни и попыткой выделения факторов риска, представляется чрезвычайно своевременным и актуальным.

Научная новизна исследования

В ходе проведения исследования диссертанткой получены новые данные о структуре, клинических особенностях и динамике когнитивных и

эмоциональных нарушений через 1,5 года после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

С точки зрения новизны заслуживает внимания выявленное в ходе проведения исследования преобладание апатии и тревоги в структуре постковидных эмоциональных нарушений, а также определение факторов риска их развития, которые ранее таковыми не считались, как-то: женский пол, головная боль напряжения и мигрень в анамнезе, определенные симптомы острого периода COVID-19, а также особенности проводимой терапии в остром периоде.

Также автором исследования выявлен синергизм сочетания когнитивных и эмоциональных нарушений, ассоциированный с постковидным астеническим синдромом, что имеет немаловажное значение для понимания клинического фенотипа постковидного синдрома и планирования комплексной реабилитации.

Также с точки зрения новизны результатов исследования особый интерес представляет вывод о том, что повышение концентрации ряда воспалительных и нейротрофических биомаркеров, таких как С-реактивный белок, D-димер, ферритин, ИЛ-6, BDNF, L-триптофан и некоторые другие не имеет прогностической и диагностической значимости в отношении когнитивных и эмоциональных нарушений в постковидном периоде. Данный вывод проведенного исследования обладает важной научно-практической ценностью, поскольку предотвращает гипердиагностику постковидного синдрома на основе недостаточно обоснованных показателей, что, к сожалению, достаточно распространено.

Впервые был проведен столь всесторонний и глубокий анализ факторов риска развития когнитивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19, результаты чего, несомненно, имеют существенное практическое значение, и прежде всего данное утверждение касается влияния на развитие когнитивной дисфункции применения в остром периоде COVID-19 ряда препаратов, в том

числе широко применяемых в рамках первых трех волн пандемии ингибиторов ИЛ-6 и ингибиторов янус-киназ, использование которых, согласно результатам исследования, ассоциировано с повышением риска развития когнитивной дисфункции в 3,8 и 4,2 раза соответственно.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Представленная диссертационная работа имеет существенную научную и практическую значимость.

Полученные результаты расширяют современные представления о механизмах формирования и развития неврологических нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Автором представлены убедительные данные о том, что те или иные конкретные факторы как острой стадии COVID-19, так и этапа постковидного синдрома могут выступать в качестве факторов риска развития когнитивных расстройств, что, несомненно, имеет существенное практическое значение с точки зрения расширения возможностей профилактики когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

С практической точки зрения значимым является установление того, что когнитивные и эмоциональные нарушения сохраняются на протяжении не менее 8 месяцев, а в ряде случаев – не менее 1,5 лет после перенесенного заболевания, и окончательная нормализация как когнитивного и эмоционального статуса пациентов, так и соответственно качества их жизни в указанные сроки не достигается, несмотря на положительную динамику состояния значительной части пациентов. Данный результат исследования способствует пониманию необходимости длительного наблюдения и комплексной реабилитации пациентов с постковидным синдромом, а также разработки специализированных маршрутов медицинского сопровождения.

Таким образом, результаты диссертационного исследования обладают несомненной практической значимостью, позволяя оптимизировать

диагностику, реабилитацию и наблюдение пациентов с постковидными когнитивными и эмоциональными нарушениями.

Важным с точки зрения практической значимости работы ее итогом является создание и государственная регистрация базы данных «Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19», что создаёт основу для дальнейших мультицентровых исследований.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, что позволило обеспечить высокую степень обоснованности и аргументированности сформулированных в работе научных положений, заключений и рекомендаций.

Научные положения, отраженные в работе, подтверждены результатами собственных наблюдений, соотносящимися с данными научной литературы.

Также высокую степень обоснованности научных положений работы подчеркивают четко поставленная цель и установленные задачи, а также использование адекватных методов исследования.

Диссертанткой четко определены критерии включения и невключения пациентов в исследование, что позволило однозначно интерпретировать полученные результаты.

Дизайн исследования, включающий ретроспективный и проспективный наблюдательный этапы, а также двухточечное обследование пациентов, перенесших COVID-19, соответствует поставленной цели и сформулированным задачам диссертации.

В своем исследовании автор соблюдает принципы научной преемственности, согласованности полученных в ходе проведения исследования результатов с основными известными теоретическими положениями, а также принципы комплексности и системности, что также подтверждает обоснованность результатов проведенного исследования.

Также достоверность выводов, заключительных положений и практических рекомендаций обоснована всесторонней статистической обработкой данных исследования.

Полученные научные положения, заключения, практические рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на достаточном числе клинических исследований.

Таким образом, можно констатировать, что представленная диссертационная работа обладает высокой степенью методологической выверенности, а сформулированные научные положения и практические рекомендации являются обоснованными и достоверными.

Общая характеристика работы

Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Работа изложена на 163 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, главу собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 14 рисунками, что обеспечивает наглядность представленного материала.

Библиографический указатель, оформленный в соответствии с требованиями действующего ГОСТ, включает 275 источников, из которых 23 представляют отечественных авторов и 252 – зарубежных авторов.

Работа написана научным языком, материал изложен последовательно и логично, с хорошей структурой глав и подразделов, выводы непосредственно вытекают из представленных результатов.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, отражены сведения

о внедрении результатов исследования в практическую и педагогическую деятельность. Цель и задачи сформулированы чётко, соответствуют содержанию работы, а положения, выносимые на защиту, отражают её концептуальные результаты.

В обзоре литературы всесторонне всецело и глубоко представлены современные данные о неврологических проявлениях COVID-19, патогенезе поражения SARS-CoV-2 нервной системы, феноменологии постковидного синдрома, структуре и распространённости когнитивных и эмоциональных нарушений, а также их влиянии на качество жизни.

Отдельного внимания заслуживает систематизированное изложение противоречивых литературных данных, обсуждение причин вариабельности эпидемиологических показателей, а также недостатков существующих диагностических подходов.

Во второй главе автор подробно описывает материал и методы проведенного исследования.

Наглядно и информативно представлен тщательно продуманный дизайн исследования, представлены разработанные автором критерии включения, не включения и исключения пациентов.

Подробно и доступно описаны клинико-неврологические, нейропсихологические и лабораторные методы обследования пациентов, а также представлены критерии оценки результатов диагностических исследований.

Также в данной главе представлено описание использованных методов статистической обработки и анализа полученных данных.

В третьей главе приведены результаты собственных исследований.

Автором представлены анализ распространенности и выраженности когнитивных и эмоциональных расстройств, уровень качества жизни, клинико-лабораторные показатели, некоторые другие параметры, а также

динамика их развития в течение 1,5 лет после перенесенной коронавирусной инфекции.

Нельзя не отметить проведенный автором всесторонний и глубокий анализ факторов риска развития когнитивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19, результаты которого, несомненно, имеют существенное практическое значение, и прежде всего данное утверждение касается влияния на развитие когнитивной дисфункции применения в остром периоде заболевания ряда препаратов, в том числе широко применяемых в рамках первых трех волн пандемии ингибиторов ИЛ-6 и ингибиторов янус-киназ, использование которых, согласно результатам представленного исследования, повышает риск развития когнитивной дисфункции в 3,8 и 4,2 раза соответственно.

Особое украшение работе как с точки зрения оригинальности, так и с точки зрения практической значимости, несомненно, придает представленный автором глубокий и всесторонний анализ влияния когнитивных и эмоциональных нарушений на качество жизни пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, а также оценка динамики состояния пациентов и различных клинических проявлений в течение 1,5 лет после перенесенного инфекционного заболевания.

Важным направлением исследования является установление структуры когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов в постковидном периоде и выявление наиболее уязвимых когнитивных доменов и преобладающих нарушений эмоциональной сферы. Установлена определенная зависимость распространенности и выраженности постковидных когнитивных и эмоциональных расстройств от тяжести течения острого периода COVID-19.

Существенный интерес представляют результаты проведенных лабораторных исследований. Автором установлено отсутствие статистически значимой связи между ростом концентрации воспалительных и

нейротрофических биомаркеров как в остром, так и в постковидном периодах и повышением риска развития когнитивных и эмоциональных расстройств.

В четвертой главе представлено комплексное обсуждение полученных результатов с сопоставлением их с данными современной литературы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам и логично и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает структуру и основные положения диссертации, корректно представляет актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, характеристики материала и методов, ключевые результаты, выводы и практические рекомендации. Положения, выносимые на защиту, в автореферате изложены ясно и соответствуют тексту диссертационной работы.

Апробация результатов работы и публикации

Основные положения, изложенные в диссертации, были доложены диссертантом на различных региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях и получили одобрение ведущих специалистов.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 13-ти научных работах, из которых 3 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Кроме того, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Представленная на рассмотрение диссертационная работа написана хорошим литературным языком. Однако в ходе ознакомления с диссертацией обнаружены некоторые стилистические и грамматические погрешности. Также выявляются некоторые структурные недочеты. Так, характеристику исследуемых групп, на мой взгляд, целесообразнее было представить в главе «материал и методы», нежели в главе «результаты исследования». Данные несущественные погрешности ни коим образом не влияют на научную ценность представленного оригинального исследования.

Принципиальные замечания по диссертации отсутствуют. В процессе изучения и анализа работы возник ряд дискуссионных вопросов, которые не влияют на общую положительную оценку представленного диссертационного исследования, а лишь свидетельствуют о большом интересе как с научной, так и с практической точек зрения, который вызвало рассматриваемое нами сегодня исследование.

1. Важными и интересными являются результаты Вашего исследования, относительно влияния ряда препаратов, которые использовались в острой стадии инфекционного заболевания, на развитие в последующем когнитивных нарушений, в частности ингибиторов янус-киназы, которые часто использовались, в том числе и нами, при терапии рассматриваемой категории пациентов, особенно в рамках первых трех волн пандемии. Однако специалистами применялись якинибы различных классов, прежде всего, безусловно, обратимые АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ I типа, но и препараты данного класса, но второго поколения также применялись. Скажите, пожалуйста, проводили ли Вы анализ, применение каких именно якинибов способствовало ухудшению состояния когнитивных функций?

2. Достаточно хорошо известно, что ряд нейроцито-(церебро-) протекторов оказывает влияние на содержание нейротрофинов в тканях головного мозга, и соответственно данные препараты могут влиять на когнитивный профиль. Получали ли пациенты, принимавшие участие в Вашем

исследовании, те или иные нейроцитопротекторы до и во время проведения исследования?

3. Не ставили ли Вы перед собой задачу выявления пациентов, находившихся в острой стадии заболевания в пронационной позиции? Пребывание в данной позиции, безусловно, в ряде случаев при выраженной дыхательной недостаточности было жизненно необходимо, но в то же время, насколько известно, положение лежа на животе ухудшает деятельность лимфатической системы головного мозга и соответственно также может способствовать ухудшению состояния когнитивных функций.

4. Согласно результатам Вашего исследования, в структуре эмоциональных нарушений распространённость тревожно-фобических и депрессивных расстройств в некоторой степени сопоставимы, прежде всего за счет высокой распространенности депрессивных нарушений (почти у половины пациентов Вашего исследования). Согласно и собственной клинической практике, и данным других авторов, у пациентов, перенесших COVID-19, в структуре эмоциональных расстройств все-таки в существенной степени преобладают тревожные расстройства. Чем Вы можете объяснить выявленный Вами столь высокий уровень распространённости депрессивных нарушений, сопоставимый с уровнем распространенности тревожных расстройств?

Заключение

Диссертационная работа Михеевой Анны Геннадьевны «Клинические особенности и диагностика когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача, имеющая существенное значение для диагностики, оценки факторов риска и медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом.

23 марта 2026 г.