

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Валишина Дамира Асхатовича на диссертационную работу Агейкина Алексея Викторовича «Клинико-патогенетические аспекты поражения сердца при новой коронавирусной инфекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

### Актуальность темы исследования

На фоне продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) одной из важных проблем здравоохранения является ранняя диагностика и предупреждение развития тяжелых форм заболевания, нередко заканчивающихся летальными исходами. Общий уровень летальности при COVID-19 составляет ~1%, и около 3-20% больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) нуждаются в госпитализации, из которых значительная часть (~10-30%) требует интенсивной терапии, создавая большую нагрузку на систему здравоохранения. Наиболее распространенным клиническим проявлением НКИ является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). У 3-4% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). У части больных в стадии прогрессирования заболевания поражаются другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы) с развитием полиорганной недостаточности. Важным фактором патогенеза COVID-19, наряду с гипоксической дыхательной недостаточностью, является системное гипервоспаление, включающее высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL -6, IL -8 и фактора некроза опухоли (TNF), а также повышенные концентрации маркеров воспаления, включая D-димер, ферритин и С-реактивный белок (СРБ).

Имеет место быть спектр внелегочных поражений COVID-19, включая желудочно-кишечные симптомы и острое повреждение сердца, почек и

печени, вызывая при этом сердечные аритмии, рабдомиолиз, коагулопатии и шок. При воздействии вируса SARS-CoV-2 в патологический процесс вовлекаются все оболочки сердца, приводящие к возникновению перикардита, эндокардита, миокардита. Поражение ткани миокарда проявляется снижением сократительной способности сердца, дилатацией камер сердца, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, возникновением аритмий, блокад. Учитывая клиничко-экспериментальных данные, сердечно-сосудистые заболевания определяют более тяжелое течение COVID-19, а также увеличивают риск госпитализации в 6 раз, риск смерти - в 12 раз и встречаются у каждого третьего пациента, госпитализированного с COVID-19.

Острое миокардиальное повреждение при НКИ может быть связано с процессом неишемического генеза (миокардит, цитокин- или стресс-индуцированная кардиомиопатия и т.д.) или с миокардиальной ишемией вследствие атеротромбоза коронарных артерий. Повышение уровня высокочувствительного сердечного тропонина I (вчТнI), свидетельствующее об остром повреждении миокарда, наблюдается у 12-15% госпитализированных пациентов и достигает 31% при тяжелом течении заболевания. Уровень смертности у пациентов с повышенным уровнем сердечного тропонина T составляет 37,5%, тогда как у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, плюс повышенным уровнем сердечного тропонина T, он больше почти вдвое (69,4%).

В контексте поражения сердца при COVID-19 повышение уровня цитокинов и хемокинов связывают как с воспалительным повреждением тканей сердца, так и с последующим фиброзом и рубцеванием сердечной ткани вследствие гиперпродукции трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ). Однако роль ключевых иммунных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) – 6, ИЛ-17, интерферона (ИФН)- $\alpha$ , макрофагального белка воспаления (MIP)-1 $\beta$  в патогенезе поражения сердца и ранней их диагностике до настоящего времени до конца не изучена. Повышение указанных показателей наряду с

изменением уровней маркеров миокардиального повреждения обуславливает развитие острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений.

Исходя из приведенных выше данных, изучение исходов поражения сердца COVID-19, которые могут включать развитие постковидной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, является актуальной задачей, в том числе направленной на разработку эффективных инструментов прогнозирования и ранней диагностики.

С учетом вышеуказанных данных, диссертационная работа Агейкина Алексея Викторовича, имеющая цель оптимизацию диагностики и прогнозирования поражений сердца при среднетяжелой форме НКИ на основании изучения клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей заболевания, является актуальной.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые установлена частота и структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца при среднетяжелой форме НКИ. Впервые показано, что поражение сердца, опосредованное повышенной продукцией ряда цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-17, MIP-1b), развивается без «цитокинового шторма», а коррелирующее с ними повышение маркеров повреждения/дисфункции миокарда (тропонин I, NTproBNP, антимيوкардиальные антитела) свидетельствуют о сочетанном воспалительном и аутоиммунном механизме повреждения миокарда с нарушением сердечной функции. Впервые показано, что дефицит продукции ИФН- $\alpha$  в начальном периоде НКИ потенцирует воспалительно-аутоиммунное повреждение сердца, определяя высокий риск отсроченного (позднего) миокардиального повреждения. Автором определены группы риска поражения сердца при НКИ, а также предложен алгоритм ранней диагностики и прогнозирования риска развития поражения сердца при COVID-19.

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

Большой объем проанализированного материала, полученного на

основании четко сформированного плана и единых критериев отбора, использование высокочувствительных и специфичных биохимических, статистических, а также клинических методов исследования, позволили автору сформулировать выводы на основе принципов доказательной медицины.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Диссертантом на современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура поражения сердца у больных среднетяжелой формой НКИ. Полученные новые сведения дополняют знания об иммунопатогенезе НКИ и механизмах повреждения миокарда, приводящих к развитию сердечной недостаточности.

Впервые дана комплексная оценка биохимических параметров и иммунологических маркеров повреждения миокарда в острый период и период ранней реконвалесценции НКИ и выявлена взаимосвязь динамики показателей цитокинового профиля с маркерами поражения сердца.

Предложен научно обоснованный алгоритм диагностики поражения сердца в остром периоде НКИ и прогноза риска развития ОМП, аритмии, ишемии и инфаркта миокарда в периоде реконвалесценции, что позволит своевременно оценить прогноз поражения сердца и улучшить качество оказания медицинской помощи.

### **Апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 3 в журналах, рекомендованных в перечне рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации**

Диссертация Агейкина А.В. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, главы результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка используемых сокращений и списка литературы. Диссертация

изложена на 149 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 19 таблицами и 27 рисунками.

Во введении автором обосновывается актуальность исследования, формулируются цель и задачи, отражается научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту. Цель исследования сформулирована корректно и отражает суть выполненной работы, задачи соответствуют цели.

Глава «Обзор литературы» содержит сведения о современном взгляде на патогенез развития НКИ и об иммуно-патогенетических механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при НКИ, и основан на анализе 257 научных публикаций, из которых 6 – отечественных, 251 – зарубежных авторов.

В главе «Характеристика пациентов и методов исследования» представлены этапы и дизайн исследования, критерии включения и исключения участников исследования, способы формирования исследуемых выборок, отражены этические аспекты, дана подробная характеристика методов лабораторно-инструментальных исследований, используемых в работе. Использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленной цели и задачам.

Глава «Результаты исследования» состоит из 4 разделов. Автором произведена оценка и дана характеристика структуре клинико-лабораторных вариантов поражения сердца у больных НКИ на основании первичных данных контроля за состоянием сердца (анамнез, ЧСС, АД), общих и биохимических показателей анализа крови, специфических маркеров повреждения/дисфункции, миокарда, а также инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ). На основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей были выделены следующие клинические варианты поражения сердца при НКИ: 1-й вариант – функционально незначимое повреждением миокарда, проявляющееся незначительным изолированным повышением уровня Тг I без функциональных

нарушений и отсутствия изменений на ЭКГ и Эхо-КГ; 2-й вариант - функционально значимое повреждение миокарда, характеризующееся повышением уровня Тг I с функциональными нарушениями и изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ и клиникой сердечной недостаточности; 3-й вариант - тяжелое поражение сердца у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с сердечной недостаточностью или нарушением ритма сердца с повышенным Тг I, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда.

На основании полученных в острый период данных в следующем разделе продемонстрирована динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных НКИ, где указаны ключевые различия между показателями у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца. Отмечается, что лейкоцитарные интегральные индексы могут выступать в качестве диагностического критерия поражения сердца у больных НКИ.

Третий раздел демонстрирует динамику сывороточных уровней цитокинов и антимиеокардиальных антител при НКИ и их роль в поражении сердца. Доказано, что поражение сердца при среднетяжелой форме COVID-19 опосредовано массивным высвобождением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и МIP-1b на фоне дефицита продукции ИФН-α, а выработка антимиеокардиальных антител на фоне интенсивного рекрутирования нейтрофилов и макрофагов с развитием воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда сердца приводит к развитию сердечной недостаточности.

Заключительный раздел данной главы посвящен оценке вероятности развития поражения сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекций. Было выявлено, что спустя 3 месяца после выздоровления, у 20% перенёсших НКИ отмечались жалобы на боли в области сердца, что с учетом ее характера и возраста пациентов соответствует низкому и среднему риску

развития ишемической болезни сердца. Данный раздел завершают представленные разработанные алгоритмы диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ.

Глава «**Заключение**» автор обобщает полученные в ходе исследования результаты, проводит критическую их оценку в сравнении с данными других современных научных публикаций.

**Выводы** обоснованы, соответствуют поставленным задачам, подытоживают главные результаты исследования и подтверждают правомочность основных положений, выносимых на защиту, свидетельствуя о достижении цели работы.

#### **Соответствие специальности**

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2 и 3 паспорта специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениями диссертации**

Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к работе Агейкина А.В. на имею. Однако хотелось бы уточнить ряд вопросов:

1. Каковы основные лабораторные-инструментальные маркеры поражения сердца у больных НКИ?
2. Каковы исходы поражения миокарда в вашей работе?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Агейкина Алексея Викторовича на тему: «Клинико-патогенетические аспекты поражения сердца при новой коронавирусной инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – оптимизация диагностики и прогнозирования поражений сердца при новой коронавирусной инфекции на основании

изучения клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей заболевания, что имеет существенное значение для изучения инфекционных болезней.

Работа Агейкина Алексея Викторовича по актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 02 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Агейкин Алексей Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

*Согласен 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 Д 64.1.010.01.*

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения Высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, телефон 8 (347) 272-41-73, e-mail: rectorat@bashgmu.ru)

доктор медицинских наук,  
профессор

Валишин Дамир Асхатович

*Д.А. Валишин*