

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
научной работе
Института военных наук доцент
Е.В. Ивченко
« _____ » _____ 2022 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ) на диссертационную работу Агейкина Алексея Викторовича на тему: «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 выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Пандемия COVID-19 явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем мире. Число заболевших новой коронавирусной инфекцией (НКИ) в Российской Федерации за первые два года превысило 18 млн., из которых более 370 тысяч случаев завершились летальным исходом.

На сегодня установлено, что тяжесть течения и исходы НКИ тесно связаны с коморбидностью пациентов и полиорганностью поражения, среди которых особого внимания заслуживает сердечно-сосудистая система. Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс регистрируется при большинстве вирусных инфекций. Однако при COVID-19 к настоящему времени исследования фрагментарны, не отражают всего комплекса иммунопатологических процессов и выполнены, главным образом, в когорте «тяжелых» и «крайне тяжелых» больных. Было показано, что у трети госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 в остром периоде заболевания регистрируются изменения биохимических показателей

повреждения/дисфункции миокарда, свидетельствующие о раннем повреждении сердечной мышцы и риске развития кардиальных осложнений. Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром включает аритмию, острое миокардиальное повреждение (ОМП) и миокардит, впервые возникшую кардиомиопатию, инфаркт миокарда, тромбоэмболию и сердечную недостаточность. Данные о частоте развития и структуре вариантов поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19 на сегодняшний день не представлены.

Важную роль в патогенезе COVID-19 играет системный воспалительный ответ. Очевидно, что повышение уровня цитокинов и хемокинов определяет механизмы воспалительного повреждения сердца. Однако, роль ключевых иммунных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) – 6, ИЛ-17, интерферона (ИФН)- α , макрофагального белка воспаления (MIP)-1b в патогенезе поражения сердца и ранней их диагностике до настоящего времени до конца не изучена.

Остается малоизученной динамика изменения маркеров поражения сердца при НКИ и их корреляция с выраженностью системного воспалительного ответа, что может иметь значение для оценки вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19.

Сведения об исходах НКИ постоянно пополняются. Однако частота и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений до сих пор не определены, что требует проведения исследований и разработки эффективных инструментов прогнозирования и ранней диагностики.

Вышеуказанное определяет научную и практическую значимость представленной работы, направленной на решение актуальной проблемы здравоохранения – изучения поражения сердца и оптимизации его диагностики при новой коронавирусной инфекции.

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

В работе продемонстрировано, что при среднетяжелой форме НКИ у 31,3% больных развивается поражение сердца, в том числе у 15,9% – изолированное острое миокардиальное повреждение (ОМП), а у 15,2% – тяжелое ОМП сочетанное с развитием аритмии, ишемии и сердечной недостаточности.

Выявлено, что наиболее значимыми факторами риска развития повреждения миокарда при НКИ являются наличие отягощённого анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, повышенного индекса массы тела и сахарного диабета.

Определено, что в остром периоде заболевания у 45% больных среднетяжёлой формой COVID-19 определяется повышение уровня

тропонина I и NTproBNP, однако в 19,5% случаев данные изменения не сопровождаются нарушением функции миокарда.

Установлено, что период разгара НКИ сопровождается гиперпродукцией ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b на фоне угнетения продукции ИФН- α , что опосредует воспалительное и аутоиммунное повреждение миокарда. Повышение значений ИЛ-6 и MIP-1b в периоде реконвалесценции НКИ ассоциировано с развитием отсроченного поражения миокарда, ишемии и сердечной недостаточности.

Показано, что у 20% реконвалесцентов инфекции COVID-19 в течении 3 месяцев после выписки сохраняются жалобы на боли в области сердца, которые с учетом характера боли и возраста пациентов соответствует низкому и среднему риску развития ишемической болезни сердца, что требует динамического наблюдения.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Практическая ценность работы состоит в представлении характеристики, установлении частоты и структуры поражения сердца у больных среднетяжелой формой НКИ. Определены факторы риска развития острого миокардиального повреждения, аритмии, ишемии/инфаркта миокарда у больных НКИ, позволяющие своевременно оптимизировать тактику обследования и диспансерного наблюдения реконвалесцентов.

Полученные новые сведения дополняют знания об иммунопатогенезе НКИ и механизмах повреждения миокарда с нарушением сердечной функции, приводящих к развитию сердечной недостаточности.

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

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования А.В. Агейкина могут быть использованы в практическом здравоохранении для оценки риска и ранней диагностики поражения сердца при НКИ, а также определения тактики диспансерного наблюдения реконвалесцентов.

Основные результаты проведенных исследований внедрены в практическую работу ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза), активно используются в проведении лекционных и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры «Микробиология, эпидемиология и

инфекционные болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», а также образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования.

Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией научных результатов.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

А.В. Агейкин принимал непосредственное участие на всех этапах исследования: определение цели и задач исследования, разработка дизайна, отбор пациентов группы наблюдения в соответствии с критериями включения, осмотр и ведение больных с НКИ в период наблюдения.

Автором лично выполнен обзор современных зарубежных и отечественных литературных источников, проведена оценка клинико-иммунологических и биохимических маркеров поражения сердца, осуществлена статистическая обработка полученных результатов. На основании полученных данных автор обосновал и сформулировал выводы и разработал алгоритм диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 27 рисунками. Работа состоит из введения, обзора современной литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 257 источников, из них 6 – на русском языке и 251 - на английском языке.

В главе 1 автором представлен анализ литературы, позволяющий в полной мере оценить современный взгляд на патогенез НКИ, а также иммунно-патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при НКИ. Обзор написан грамотно, литературным языком.

В главе 2 представлен дизайн исследования, дана характеристика пациентов, методов исследования, представлены статистические методы исследования, используемые в работе. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

Результаты исследований представлены в главе 3, где изложена структура клиничко-лабораторных вариантов поражения сердца у больных НКИ. Выявлено, что среднетяжёлая форма НКИ сопровождается клинически значимым поражением сердца у трети (31,1%) больных, оцениваемых по данным уровней Tn I и NTproBNP в крови, ЭКГ- и ЭхоКГ-диагностики. В 19,5% случаев в остром периоде заболевания наблюдается изолированное повышение тропонина I без нарушения функции сердца и развития острого коронарного синдрома. Установлено, что группу риска по развитию острого миокардиального повреждения, аритмии, ишемии/инфаркта миокарда составляют больные НКИ возрастной группы 50-59 лет с отягощенным анамнезом по ССЗ, АГ, СД, повышенным индексом массы тела, которым рекомендуется диспансерное наблюдения в течение 3 месяцев после выписки. Определены целевые уровни повышения тропонина I ($> 0,4$ нг/л) и/или NTproBNP (> 900 пг/мл) при НКИ, при повышении значений которых рекомендуется проведение дополнительного лабораторного обследования (оценка уровня ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-17, MIP-1b, антимииокардиальных IgG-антител, СРБ, подсчет интегральных лейкоцитарных индексов - ЯИ, ЛИ, ЭКГ- и ЭхоКГ-исследования) в соответствии с предложенным диагностическим алгоритмом с целью ранней диагностики поражения сердца.

Также проведена оценка динамики клиничко-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных НКИ, позволившая установить, что у 28,3% больных НКИ на 5-7 день болезни определяются признаки легочной гипертензии, в 8,3% - ишемии миокарда, в 5% - аритмии, сохраняющиеся в течение трех недель, а в периоде реконвалесценции зарегистрировано развитие инфаркта миокарда у 1,7% пациентов.

Выявлены иммунопатогенетические особенности поражения сердца при НКИ, включающие гиперпродукцию ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b в периоде разгара заболевания на фоне угнетения продукции ИФН- α , приводящие к развитию воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда. Последнее подтверждается выявлением в остром периоде COVID-19 у трети больных антимииокардиальных антител, в том числе в более высоких титрах ($>1:40$) у пациентов с диагностированным ОМП. Нарастание уровней ИЛ-6 и MIP-1b в

периоде реконвалесценции НКИ ассоциировано с развитием отсроченного поражения миокарда, ишемии и сердечной недостаточности. Установлено наличие прямой корреляционной связи уровня антимиеокардиальных антител с повышением количества СРБ, МР-1b и ИЛ-17. На основании полученных данных была произведена оценка вероятности поражения сердца после НКИ и разработаны алгоритмы диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ.

В заключительной главе диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов, их сопоставление с данными научной литературы.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком используемых сокращений и списком литературы.

Выводы соответствуют задачам исследования и раскрывают поставленную цель. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения работы опубликованы в 8 научных изданиях, в том числе в 3 журналах, входящих в перечень, рекомендуемый Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертации неоднократно докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием и конгрессах.

Таким образом, работа Агейкина А.В. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Вместе с тем, имеется ряд вопросов:

1. Проводили ли Вы оценку влияния терапии (противовирусной, патогенетической) на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при НКИ?
2. В какие сроки и у каких групп пациентов с НКИ необходимо определять риск возникновения поражения сердечно-сосудистой системы?
3. С учетом патогенеза НКИ, возможно ли определение острого миокардиального повреждения как некоронарогенного повреждения миокарда у пациентов с COVID-19?

Заключение

Диссертационная работа Агейкина Алексея Викторовича на тему «Клинико-патогенетические аспекты поражения сердца при новой коронавирусной инфекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук Усенко Дениса Валериевича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по диагностике и прогнозированию поражения сердца у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Савченко М.А. обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 14 от 23.08.2022 года).

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.

Начальник кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии
и тропических заболеваний)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



К.В. Жданов

«__ 2022 года

телефон: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

телефон: +7 (812) 667-71-18

leda.mil.ru

электронная почта: umeda-nio@mil.ru

ПОДЛИННОСТЬ

ПОДПИСИ ЗАВЕРЯЮ