

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Петрова Владимира Александровича 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

Новая коронавирусная инфекция (НКИ, COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, сохраняет статус пандемии и характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности. Инфекция COVID-19 наряду с типичными респираторными проявлениями, в том числе крайне тяжелым вариантом течения – острым респираторным дистресс-синдромом, нередко протекает с поражением других органов и систем. Наибольшие риски для здоровья пациента несут тромботические осложнения и поражение сердечно-сосудистой системы. Из всех поражений сердечно-сосудистой системы наиболее часто рассматривается острое повреждение миокарда, развивающееся с частотой от 7,2% до 12,0 %. Данная патология может возникнуть в результате любого из следующих механизмов: прямого повреждения сердечной мышцы, системного воспаления, несоответствия потребности кислорода в миокарде, ишемии, гипоксии, а также в результате ятрогенных причин.

Клинический опыт показывает, что диапазон кардиологических проявлений при COVID-19 может варьировать от незначительных до выраженных, приводящих к развитию сердечной недостаточности, аритмий, кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти. Так, развитие острого миокардиального повреждения (ОМП) связано с более чем 3-кратным возрастанием показателя смертности по сравнению с пациентами без повреждения миокарда. Кроме этого, COVID-19 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеет более тяжелое течение и худший прогноз.

В ряде исследований отмечено увеличение летальности у пациентов с высокими значениями тропонина I и NTproBNP, которые коррелируют между собой и с некоторыми другими показателями поражения сердца, что является независимым предиктором летального исхода в стационаре.

Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают развитие цитокинового шторма, вызванного дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, а также респираторную дисфункцию и гипоксемию, вызванную COVID-19.

Исходя из различных патогенетических механизмов поражения сердца ключевым моментом в настоящее время является определение факторов риска развития кардиологических осложнений COVID-19, уточнение клинико-лабораторных вариантов поражения сердца с учетом формы тяжести течения НКИ.

На сегодня такие данные получены преимущественно для больных тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19, без учета наличия сопутствующих ССЗ, а также оценки взаимосвязи иммунологических, биохимических и инструментальных исследований.

Изменение свойств возбудителя в сторону повышения вирулентности и снижения патогенности, сопровождается сокращением числа тяжелых форм заболевания, и ростом доли среднетяжелых, что определяет целесообразность проведения исследования, направленного на разработку клинико-лабораторных критериев прогнозирования поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19.

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

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

Научная новизна работы заключается в исследовании поражения сердца у больных среднетяжелой формой НКИ. Автором определена частота

и представлена структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца в остром периоде заболевания, а также определены факторы риска развития постинфекционной кардиальной патологии. В своей работе Агейкин А.В. оценивает взаимосвязь уровней маркеров повреждения и дисфункции миокарда (тропонина I и NTproBNP) с цитокинами и хемокинами (ИЛ-6, ИЛ-17, MIP-1b). Отмечается, что повышение уровня антимиекардиальных антител у больных НКИ на фоне гиперпродукции ИЛ-17, ИЛ-6 и MIP-1b свидетельствует о сочетанном воспалительном и аутоиммунном механизме повреждения миокарда с нарушением сердечной функции, приводящем к развитию сердечной недостаточности. Также автором впервые проведен анализ динамики лейкоцитарных индексов у больных COVID-19 и определена их диагностическая значимость в прогнозировании развития поражения сердца. Предлагаемый автором алгоритм является существенной помощью в прогнозе и ранней диагностике поражения сердца у больных НКИ.

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

Работа основана на достаточном объеме материала, полученном на основании четко сформированного плана и единых критериев отбора пациентов, с использованием высокоспецифичных и высокочувствительных биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, клинических и статистических методов исследования, позволивших автору сформулировать выводы на основе принципов доказательной медицины.

**Теоретическая и практическая значимость диссертационной
работы**

Теоретическая значимость работы заключается в представлении сведений о частоте и структуре поражения сердца у больных среднетяжелой формой НКИ. Полученные данные дополняют знания об иммунопатогенезе НКИ и механизмах повреждения миокарда. Кроме этого, проведенные исследования расширяют знания об изменении биохимических и

иммунологических показателей повреждения миокарда в острый период и период ранней реконвалесценции НКИ и указывают на корреляционную связь данных показателей со значениями цитокинового профиля.

Практическая значимость работы состоит во внедрении в практическую работу ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» разработанных алгоритмов диагностики и прогнозирования риска развития поражения сердца у больных НКИ. Результаты исследования активно используются в проведении лекционных и практических занятий для студентов, ординаторов, врачей кафедры «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», а также образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

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. построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, характеристику пациентов и методов исследования, главу результатов исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список используемых сокращений и список литературы, включающий 257 источников, из которых 6 – отечественных, 251 – зарубежных авторов. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 27 рисунками.

Структура и содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате и полностью соответствуют тексту

диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью отвечает существующим требованиям.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» включает два подраздела, отражающие современные представления о патогенезе НКИ, а также иммуно-патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы. Данный раздел диссертации освещает вопросы активации и развития адаптивного В- и Т-клеточных ответов, направленных на элиминацию вируса, клинических проявлений COVID-19, патогенетические особенности развития диффузного альвеолярного повреждения, стадии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также роли и фенотипы иммунных клеток при ОРДС, ассоциированном с COVID-19. Завершает первый подраздел обзор литературы, касающийся роли интерферонов при инфекции вызванной SARS-COV-2 и их применение в лечении. Во втором подразделе освещаются вопросы о диапазоне клинических проявлений поражения сердца при НКИ, особенностях изменений концентраций маркеров повреждения и дисфункции миокарда, а также о патогенетических особенностях поражения сердца при НКИ.

В главе «Характеристика пациентов и методов исследования» приведен общий дизайн исследования, в котором указана материально-техническая база, где проводилось исследование, а также контингент пациентов, включенных в исследование. Также данный раздел конкретизирует идентифицируемые в ходе исследования биохимические, иммунологические и кардиоспецифические показатели, методы инструментального обследования и статистические методы обработки полученных данных.

Глава «Результаты исследования» явилась самой обширной и включает 4 самостоятельных подглавы, отражающих весь объем проведенных изысканий. Весь материал работы разделен на этапы, где сначала отражаются клинико-лабораторные изменения для общей когорты пациенты, а затем выявляются ключевые различия между группами пациентов с поражением сердца и без поражения сердца. Автором проведен анализ как общих клинико-лабораторных показателей, так и специфических клинико-лабораторных показателей поражения сердца, что позволило сформулировать структуру вариантов поражения сердца у больных НКИ. Использование инструментальных методов исследования дополнило картину изменений состояния сердца при среднетяжелом течении НКИ. Автор в своей работе указывает на необходимость динамического контроля за клинико-лабораторными показателями поражения сердца и производит оценку его состояния как в острый период, так и в период ранней реконвалесценции. Особое внимание автор уделяет динамике сывороточных уровней цитокинов и антимииокардиальных антител и доказывает их патогенетическую роль в поражении сердца при НКИ. Оценка предтестовой вероятности (ПТВ) поражения сердца при НКИ явилась заключительным этапом данной главы, где автором были определены группы риска развития кардиальной патологии спустя 3 месяца от момента госпитализации больных с НКИ. Объединяя полученные данные, автор также разрабатывает алгоритмы диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ.

Глава «Заключение» посвящена обсуждению основных положений диссертационной работы с привлечением ссылок на современную научную литературу и дискуссии по основным аспектам выполненной работы с авторами ранее опубликованных исследований.

Завершают диссертацию **выводы**, которые соответствуют поставленным задачам, суммируют главные результаты исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Соответствие специальности

Тема диссертации, основные положения и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют пунктам 2 и 3 паспорта специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни

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

Подробное знакомство с диссертационным исследованием оставляет целостное впечатление, однако, есть некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить ответы. Итак:

1. В чем, по мнению автора, заключается преимущество распределения больных НКИ по 3-м вариантам поражения сердца по сравнению с имеющимися нозологиями, представленными в МКБ-10?
2. Чем вы можете объяснить превалирование повышения уровня тропонина I по сравнению с другими маркерами повреждения/дисфункции миокарда при НКИ?
3. Можно ли считать исходно низкий уровень ИФН- α без динамики к восстановлению предиктором поражения сердца?

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, выполненная под руководством доктора медицинских наук Усенко Дениса Валериевича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – оптимизация диагностики и прогнозирования поражений сердца при НКИ 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 Научно-образовательным отделом,
Ученый секретарь МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
заведующий кафедрой инфекционных болезней,
общественного здоровья и здравоохранения
ИАТЭ НИЯУ МИФИ,
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Петров

Подпись руки профессора В.А. Петрова .

Зам. заведующего ОК МРНЦ им. А.Ф. Цыб
радиологии» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ
М.В. Герасимова

Адрес: 249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
Телефон: 8(961) 121-26-70
e-mail: vapetrov1959@mail.ru