

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Байкова Вадима Валентиновича на диссертацию Макарова Игоря Александровича «Морфологические изменения в миокарде при острой и постострой коронавирусной инфекции», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы

Новая коронавирусная инфекция стала главным вызовом здравоохранению за последние десятилетия. Неизвестность патогенеза заболевания, высокая заболеваемость, разные подходы к лечению больных и отсутствие вакцинопрофилактики явились причиной как повышенной нагрузки на лечебно-профилактические учреждения, так и невозможности проведения масштабных клинико-морфологических исследований в начале пандемии.

С течением времени накапливается все больше данных, указывающих на то, что COVID-19 может оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. По данным ранних исследователей было установлено, что повреждения миокарда на фоне коронавирусной инфекции может широко варьировать. Так, некоторые авторы сообщают о частоте встречаемости в 5%, в то время как другие – до 25-30%. Однако все ранние исследования были ограничены лишь данными клинико-лабораторного обследования пациентов и не включали морфологические данные.

Более того, и в настоящее время, морфологические доказательства влияния SARS-CoV-2 на миокард ограничиваются лишь несколькими публикациями, в которых морфологическим доказательством воздействия коронавируса на миокард является электронная микроскопия или иммуногистохимия.

Однако только симбиоз морфологических методов вкупе с клиническими, лабораторными и инструментальными данными может пролить свет на патогенез COVID-ассоциированного поражения миокарда и сформировать теоретическую базу патогенетической терапии сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции.

Поставленная соискателем цель в комплексном изучении морфологических изменений в сердце у пациентов с острым и постострым COVID-19 лежит именно в этом направлении и делает работу важной и актуальной как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

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

Объём включенного в исследование материала достаточен и адекватен. Для всех пациентов, включенных в исследование, был произведен комплексный клинико-морфологический анализ данных, выполнено стандартное гистологическое исследование тканей, иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследование, для части пациентов – молекулярно-биологическое исследование и электронная микроскопия. Методы статистического анализа, примененные к полученным данным адекватны, интерпретация полученных результатов достоверна. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов, их достоверность не вызывает сомнений.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

Исследование, посвященное изучению влияния COVID-19 на миокард, имеет значительную научную новизну.

Во-первых, исследование подтвердило наличие морфологических изменений в миокарде при коронавирусной инфекции.

Во-вторых, было показано, что морфологическим проявлением острого COVID-19 в миокарде является активация эндотелия, которая может сопровождаться гипертрофией, гиперплазией, дисплазией, вакуольной дистрофией и некрозом эндотелиоцитов с перестройкой капиллярного русла. На фоне вышеуказанных изменений возникают осложнения в виде кровоизлияний, тромбозов и некрозов ткани. Это является новым и важным открытием, которое может помочь в разработке новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых осложнений COVID-19.

В-третьих, в исследовании впервые доказано, что распространенность вирусного миокардита при коронавирусной инфекции невысока, и все задокументированные случаи являлись либо обострением хронического миокардита, либо гнойничковым миокардитом. Полученные данные сильно ставят под сомнение этиологическую роль вируса SARS-CoV-2 в патогенезе миокардита у данных пациентов.

В-четвертых, исследование доказало, что антигены SARS-CoV-2 локализуются преимущественно в эндотелии, перицитах и макрофагах миокарда. Это согласуется с данными других исследователей.

В-пятых, в исследовании впервые установлены морфологические особенности постострого коронавирусного синдрома, проявляющиеся увеличением макрофагов в интерстиции миокарда, преимущественно за счёт противовоспалительных макрофагов.

В-шестых, в работе показано, что коронавирусная инфекция может также влиять на течение посттрансплантационного периода, а именно утяжелять течение криза гуморального отторжения при трансплантации сердца. Полученные данные могут помочь в рутинной практике ведения таких пациентов и способствовать разработке методов профилактики этого осложнения.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Макарова И.А. написана по традиционному плану и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы.

Во введении автором обозначена актуальность темы исследования, проанализирована степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи работы, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость, приведены данные о внедрении результатов работы в практическую деятельность врачей-патологоанатомов, дана общая характеристика методологии исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Имеются данные об апробации результатов, личном вкладе автора, публикациях по теме диссертации, объёме и структуре работы. Приведены сведения о соответствии паспорта специальности «Патологическая анатомия».

В обзоре литературы дана характеристика этиологии и эпидемиологии COVID-19, проанализированы сведения о нарушении иммунного ответа при коронавирусной инфекции, о возможных патогенетических механизмах влияния вируса на миокард, в частности об эндотелиальной дисфункции, о повреждении миокарда и миокардите при COVID-19, постостром коронавирусном синдроме. В целом ознакомление с обзором литературы формирует достаточную базу для изложения остальных глав диссертации.

Во второй главе дана подробная характеристика включенного в исследование клинического и морфологического материала исследования, подробно описаны использованные методы. Также описан дизайн диссертационного исследования и этапность применения того или иного метода по ходу работы. Наряду с классическими морфологическими методами исследования, включающие гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование, автором также были применены

специфические методы, выходящие за пределы рутинной практики работы врача-патологоанатома, а именно, иммунофлюоресцентное исследование с коктейлями антител, электронная микроскопия и ПЦР-исследование тканей миокарда с парафиновых блоков. Использование данных методов вкупе с адекватной статистической обработкой данных позволяет получать высокодоказательные выводы и делать обоснованные суждения.

В главах посвященных описанию результатов и их обсуждения на основании морфологических и клинических данных подробно охарактеризованы признаки COVID-ассоциированного поражения миокарда, применяемые терапевтические подходы к ведению пациентов в конкретную волну коронавирусной инфекции. Также выполнен сравнительный анализ морфологических изменений в миокарде в различные волны и периоды течения коронавирусной инфекции. Показано, что морфологической основой постострого периода коронавирусной инфекции является репарация некрозов, кровоизлияний и тромбозов, развившихся в миокарде в острую фазу COVID-19. Отдельно широкое внимание в исследовании посвящено диагностике миокардита на фоне коронавирусной инфекции. Результаты указывают на возможность присутствия антигенов коронавируса в миокарде пациентов, однако ставят под сомнение этиологическую роль SARS-CoV-2 в развитии миокардита и отводят коронавирусу роль «стороннего наблюдателя». Также результаты исследования показали проблемы трансплантологии во время пандемии COVID-19; в главе обсуждения результатов было проведено всестороннее сопоставление полученных данных с результатами других авторов и авторских коллективов, исследующих безопасность процедуры трансплантации нелегочных органов на фоне новой коронавирусной инфекции.

Выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы и достоверны, вытекают из полученных результатов и отражают основные моменты исследования.

Значимость научных результатов для науки и практики

Материалы диссертации достаточно широко представлены в периодической печати: 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК; 9 статей в журналах, индексируемых научными базами данных Scopus, Web of Science, РИНЦ. Помимо этого, результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения Университетской клиники, в учебный процесс кафедры патологической анатомии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также в практическую работу СПб ГБУЗ «Городское патолого-анатомическое бюро», патологоанатомического отделения ФГБУ ВЦЭРМ им А.М. Никифорова МЧС России.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с действующими требованиями, содержит основные данные диссертационного исследования. В целом диссертационная работа Макарова Игоря Александровича создала положительное впечатление, принципиальных замечаний по работе нет. В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В работе используется термин «дисэндотелиоз». Этот термин не является общепризнанным, и, на наш взгляд, семантически спорен. Какое содержание Вы вкладываете в это понятие, в какой мере оно отражает морфологические и функциональные аспекты повреждения эндотелия, каковы критерии диагностики эндотелиоза?
2. Какими факторами, по вашему мнению, обусловлены различия полученных Вами и другими исследователями данных о различии морфологических изменений в миокарде в различные волны коронавирусной инфекции?
3. Каковы, на Ваш взгляд, отдаленные последствия воздействия коронавируса на сердечно-сосудистую систему в целом нам следует ожидать и какие вопросы касательно этого, Вы могли бы обозначить в качестве перспектив дальнейшей разработки темы?

Заключение

Диссертационная работа Макарова Игоря Александровича на тему «Морфологические изменения в миокарде при острой и постострой коронавирусной инфекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Любовь Борисовны Митрофановой, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии) – изучены морфологические аспекты воздействия коронавируса на ткань миокарда в остром и в постостром периоде инфекции.

По актуальности, объёму проведенных исследований, а также научной и практической значимости полученных результатов диссертация Макарова И.А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присвоения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 в редакции от 26.10.2023 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель Научно-клинического центра патоморфологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
доктор медицинских наук



Байков В.В.

29.01.2024

