

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертацию Бурдиенко Татьяны Олеговны «Некоторые патогенетические механизмы COVID-19, реализуемые лейкоцитарно-тромбоцитарными коагрегатами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность работы

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 явилась причиной пандемии COVID-19, что явилось сложной проблемой, которая затронула как разработку стандартов диагностики и лечения вирусной инфекции, так и организацию медицинской службы в целом во многих странах. Лечение самой вирусной инфекции, а также лечение ее осложнений является сложнейшей задачей, тем более в условиях массовости заболевания и тяжести течения у большого процента заболевших. При отсутствии патогенетического, т.е. прямого противовирусного воздействия, особое значение приобретает вспомогательная терапия, которая уменьшает последствия вирусного повреждения. Именно поэтому изучение данного заболевания остается критически важным в связи с необходимостью исследования особенностей течения типовых патологических процессов, развивающихся после взаимодействия именно этого вируса с организмом человека, что позволяет улучшить поддержку пациентов при тяжелом течении инфекции или даже находящихся в критическом состоянии. Кроме того, более детальное знание особенностей патогенеза новой коронавирусной инфекции позволит разрабатывать эффективные противовирусные препараты и даже адаптировать вакцины к выявляемым с помощью генетического секвенирования мутации вируса. Известно, что наиболее сложным механизмом любой вирусной инфекции является повреждение клеток и тканей собственной иммунной системой в ответ на заражение вирусом, что в

отдельных случаях становится неразрешимой для врача задачей. Согласно многочисленным данным еще одним из важнейших факторов повреждения тканей, в первую очередь ткани легкого, является нарушение системы гемостаза и формирование микротромбов, нарушающих адекватное кровоснабжение легких, что в конечном итоге способствует развитию тяжелых пневмоний. С учетом того, что в развитии тромбоза принимает участие и иммунная система, в последнее время начали говорить об иммунотромбозе, как особой форме тромбоза, при котором имеют значение как иммунная система, так и система гемостаза. Анализ иммунного ответа в форме иммунотромбоза, развивающегося при COVID-19, необходим для понимания непосредственного воздействия вируса на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, но и последствия такого воздействия. Поэтому изучение иммунотромбоза при COVID-19 способствует снижению летальности, предотвращения отдаленных осложнений и совершенствование подходов к управлению тромботическими рисками.

Научная новизна работы

В представленной диссертации установлена роль лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в развитии иммунотромбоза при COVID-19 у пациентов с различной степенью тяжести заболевания и в разные сроки течения. Получены новые данные о том, что при COVID-19 меняется профиль лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов: уменьшается количество агрегатов, содержащих моноциты и лимфоциты и достоверно увеличивается количество нейтрофильно-тромбоцитарных агрегатов. Несмотря на то, что повышение содержания нейтрофилов у больных не происходит, их функциональная активность и участие в тромбозе свидетельствует об их важном значении в патогенезе осложнений вирусной инфекции.

1. Автором показано, что большинство исследуемых показателей (цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, молекулы адгезии, и многие другие показатели, включая лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, нарушаются в большей

степени при средней тяжести течения, причем при тяжелом течении большинство показателей практически не демонстрируют дальнейшее динамику нарушений. Показано, что у больных при COVID-19 в крови увеличивается содержание отдельных показателей гемостаза (фибриноген, тканевой фактор, тканевой активатор плазминогена, PAI-1 и некоторые другие), свидетельствуя о наличии коагулопатии. Были найдены корреляционные связи между уровнями показателей гемостаза, фибринолиза и числом лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в группах со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем диссертации

Результаты проведенного исследования позволили установить отдельные закономерности течения COVID-19 при различной тяжести заболевания.

Автором получены дополнительные данные о роли нейтрофилов в развитии воспаления и коагулопатии при COVID-19. Несмотря на то, что при этом заболевании отмечается снижение общего количества лейкоцитов, включающее нейтрофилы и другие фракции, происходит достоверное увеличение абсолютного количества нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов и уменьшение моноцитарно- и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов. Эти сведения, в сочетании с данными о росте концентрации уровнем интерлейкинов 1 β и 6, молекул адгезии (P-селектина и его лиганда, секреторной формы CD40L, VCAM-1), а также показателей системы гемостаза и фибринолиза дают новую информацию о механизмах иммунотромбоза при COVID-19.

Обнаруженные новые звенья патогенеза иммунотромбоза позволят провести своевременные лечебно-диагностические и профилактические мероприятия при COVID-19. Иммунотромбоз играет ключевую роль в патогенезе осложнений при вирусных инфекциях, включая COVID-19. Анализ

взаимодействия вирус-эндотелий-тромбоцит с последующим образованием коагратов способствует разработки алгоритмов ранней диагностики тромботических осложнений, улучшению исходов у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

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

В диссертации произведен анализ современных источников литературы, имеются достаточный объём выборки (158 пациентов с COVID-19), адекватные поставленным задачам подходы, применение современных методов исследования, которые включают биохимические, цитологические, иммунологические и другие. Методы исследования, соответствуют цели и задачам работы. а также современные методы математико-статистической обработки полученных результатов, что делает убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность выносимых на защиту научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Положения, выносимые на защиту, выводы диссертации, определённые результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам.

Полученные результаты работы подкреплены достоверными фактическими данными, наглядно проиллюстрированы в приведенных таблицах, рисунках и схемах.

Структура, объём и содержание работы

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 231 работу, в том числе 37 отечественных и 194 зарубежных. Текст работы иллюстрирован 13 рисунками и 14 таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель работы, ставит конкретные задачи для её реализации, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования.

Обзор литературы содержит актуальные сведения по изучаемой проблеме. Детально отражены современные взгляды на механизмы инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Рассмотрены актуальные концепции формирования лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов, а также обозначены нерешенные аспекты патогенеза COVID-19.

Литературный обзор включает исчерпывающий анализ современных отечественных и зарубежных исследований по тематике работы, критическую оценку пробелов в исследованиях иммунотромбоза при COVID-19.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования. Подробно описаны критерии формирования групп, применяемые лабораторные методы. Соблюдены этические нормы в соответствии с Хельсинкской декларацией, с учетом требований к исследованиям на людях и животных.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и содержит четыре раздела. В первом дано описание количественных характеристик клеток крови и лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в зависимости от времени со дня начала заболевания COVID-19. Во второй подглаве даны количественные характеристики клеток крови и коагратов у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания.

В последующих двух разделах описаны отдельные показатели иммунной системы и системы гемостаза и их связь с образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в зависимости от тяжести заболевания.

Большой фактический материал и глубокий анализ результатов позволили автору сделать обоснованные выводы. Написаны «Перспективы дальнейшей разработки темы исследования», которые содержат информацию о дальнейшем возможном развитии этого направления исследования.

Представленное диссертационное исследование написано по традиционной схеме, структурных отступлений от требований к такого рода работам не имеет. Дизайн исследования, формирование групп наблюдения, использованные методы обследования, критерии сравнения определены на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют уровню кандидатской диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Таким образом, поставленные задачи автор решил, цель достигнута, что позволяет сделать вывод о завершенности работы.

Работа, безусловно, имеет большое научное и практическое значение, так как решает важную и актуальную задачу специальности «Патологическая физиология» – расширение представлений о патогенезе иммунотромбоза при COVID-19.

Вопросы и замечания по работе

В диссертации имеются отдельные опечатки и неудачные фразы, но принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

2. Почему у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести выявлены сильные корреляционные связи между концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и числом лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов имеется, а при тяжелой степени нет?

3. Можно ли выделить какой-либо прогностический показатель из изучаемых Вами, который мог бы свидетельствовать о переходе легкой или средней формы тяжести течения в тяжелую форму течения COVID-19?

4. Можно ли перенести полученные в диссертации результаты о лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатах на другие вирусные инфекции, например, на грипп?

Вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную характеристику работы.

Заключение

Диссертация Бурдиенко Татьяны Олеговны «Некоторые патогенетические механизмы COVID-19, реализуемые лейкоцитарно-тромбоцитарными коагрегатами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-квалифицированной работой, в которой решена актуальная задача: исследованы отдельные механизмы развития осложнений COVID-19 и закономерности формирования имунотромбоза при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Указанная область исследования соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно пунктам:

п. 2 «изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний»,

п. 3 «изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов»,

п. 6. «изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни»,

п. 8 «изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов»,

п. 10 «анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни».

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней постановления Правительства РФ от 24.09.2013

г. № 842 (в редакции постановления Правительства от 16 октября 2024 N 1382), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Бурдиенко Татьяна Олеговна заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика ИЛ. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Власов Тимур Дмитриевич



Официальный почтовый адрес, телефон, e-mail: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, +7 (812) 338-78-95, info@1spbgmu.ru.

«27» мая 2025 года