

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертационную работу Шаповалова Юрия Константиновича «Патогенетические механизмы изменений гемоциркуляции при COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 является наиболее серьезным вызовом современной медицине в XXI веке. Несмотря на значительный спад остроты этой проблемы, вирус SARS-CoV-2 по-прежнему сохраняет актуальность, как одна из причин вирусных инфекций. Более того, с учетом высокой частоты мутирования этого вируса и возникновения новых штаммов предполагает реальную угрозу возникновения новых эпидемий. Кроме того, в условиях отсутствия прямой этиотропной (противовирусной) терапии расширение знаний об особенностях течения тяжелой вирусной респираторной инфекции позволит распространить эти знания и на другие вирусные инфекции. Нарушения гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19 являются чрезвычайно актуальной проблемой из-за ключевой роли в патогенезе заболевания и развитии жизнеугрожающих осложнений. Исследованием повреждающих механизмов SARS-CoV-2 в развитии тромбоза микрососудов, тромботической микроангиопатии и ДВС-синдрома - одно из важнейших направлений изучения COVID-19, что в итоге привело к назначению в терапии антикоагулянтных препаратов. Несмотря на значительное улучшение понимания патогенеза, а следовательно и возможностей лечения пациентов с тем, что одной из систем, функция которых нарушается при COVID-19, является сердечно-сосудистая система, тем более, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор ACE2, который экспрессируется на многих клетках, включая эндотелий сосудов и сердца. Поэтому дисфункция сердечно-

сосудистой системы, проявляющаяся в нарушении регуляции артериального давления и работы сердца - частые осложнения, нередко угрожающие жизни пациентов. Несмотря на очевидный интерес к исследованию нарушений гемодинамики у больных COVID-19, многие звенья патогенеза остались недостаточно освещенными. Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Шаповалова Юрия Константиновича, посвященная изучению механизмов нарушения гемодинамики при COVID-19 представляется своевременной и актуальной

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В исследовании впервые выявлены механизмы нарушения гемодинамического сопряжения при тяжелой степени COVID-19, реализуемые посредством вазомоторной дисфункции эндотелия, приводящей к снижению общего периферического сопротивления сосудов и компенсаторным увеличением сердечного выброса.

Впервые показано, что при среднетяжелой и тяжелой степени течения COVID-19 имеется взаимосвязь изменений гемодинамики и микроциркуляции, что отражается в изменении содержания в крови биомаркеров, таких как NT-proBNP, эндотелин-1, метаболитов NO и некоторых других.

Получены принципиально новые данные, что среди параметров гемодинамики наиболее существенный вклад в усугубление тяжести COVID-19 вносят показатели систолического, пульсового артериального давления и ударного объема.

Впервые показано, что при COVID-19 имеется зависимость уровня в крови биомаркеров от гемодинамических показателей. Уровень NT-proBNP коррелирует с амплитудой колебаний потока крови на микроциркуляторном уровне, обусловленных активностью дыхания.

Важными являются данные, что основные гемодинамические показатели не могут предопределять исход заболевания, при этом не отражая тяжесть самого заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ценность работы Ю.К. Шаповалова заключается в выявлении механизмов нарушения гемодинамического сопряжения, демонстрирующих значимость комплексной оценки параметров общего периферического сопротивления сосудов, маркеров вазорегуляторной функции эндотелия и параметров сердечного выброса для раннего выявления предикторов развития септического шока и своевременной коррекции проводимой терапии.

Создана нейронная сеть, обладающая высокой прогностической ценностью в отношении COVID-19 средней и тяжелой степени. Основные результаты проведенного исследования внедрены в структуру образовательной программы высшего образования кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, доступны для применения в рутинной практике.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и обусловлена корректным дизайном исследования; достаточным количеством объектов исследования; высоким методологическим уровнем исследований и статистического анализа.

Результаты диссертационного исследования в достаточной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 3 статьи входят в международные реферативные базы данных Scopus, Web of Science; имеется 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Всё это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности выполненной работы, ее завершенности и высокой значимости для науки и медицинской практики.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ и содержит все требуемые разделы. Работа изложена научным, грамотным, литературным языком. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста; включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу с изложением результатов собственных данных, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшего исследования, список сокращений и список литературы, включающего 152 источника (56 отечественных и 96 зарубежных). Работа иллюстрирована 28 таблицами и 8 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Глава 1. В первой главе представлен аналитический обзор литературы по вопросам патогенеза COVID-19, повреждении различных систем при этом заболевании и нарушения гемодинамики и микроциркуляции. Обзор литературы написан хорошим языком, легко и с интересом читается.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» включает описание дизайна, основных этапов и объектов исследования. Четко прописаны критерии включения в исследование, а также в референтные группы на каждом этапе исследования. Методы исследования и статистической обработки многочисленны, современны, информативны и позволяют решить поставленные цель и задачи исследования.

Глава с результатами собственных исследований написана корректным научным стилем, фактический материал хорошо систематизирован и сведен в многочисленные таблицы. Размещенные в логической последовательности подразделы глав отражают реализацию автором поставленных задач исследования.

Аналитическая часть работы, представленная в четвертой главе, включает комплексное обсуждение результатов с их тщательной интерпретацией и сравнением с данными других исследований. Аргументация автора выстроена по принципам научной логики и подтверждена фактическим материалом.

Раздел «Заключение» содержит краткое содержание проделанной работы. Автор использует современные источники литературы для обсуждения выявленных фактов и закономерностей, демонстрируя глубокое владение знаниями по изучаемой проблеме. Автором сформулированы 6 выводов, соответствующих поставленным задачам исследования. Принципиальных замечаний к рецензируемой работе нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Ю.К. Шаповалова могут найти применение в клинической практике при оказании помощи больным коронавирусной инфекцией. Кроме того, отдельные аспекты течения COVID-19 могут быть использованы при преподавании профильных вопросов.

Вопросы и замечания

В работе встречались единичные грамматические и орфографические ошибки. Не все сокращения, которые были использованы в диссертации, нашли отражение в списке сокращений. Замечания не имеют принципиального характера и не влияют на общее положительное впечатление от работы.

В процессе прочтения возникли следующие вопросы:
исследование проводилось в течение 2020-2021 г, и терапия проводилась,

согласно с актуальной версией методических рекомендаций Минздрава РФ. Однако за это время рекомендации менялись много раз. Могло ли изменение стандартов лечения отразиться на полученных результатах?

возможно ли трактовать COVID-19 тяжелой степени как сепсис?

Основные гемодинамические показатели при тяжелой и средне-тяжелой формах COVID-19 мало различались (табл.8). Но при сравнении исходов отмечается резкое снижение целого ряда гемодинамических показателей (СИ, ударный объем, ударный индекс объемная скорость выброса и другие). При условии однократных измерений всех показателей, это были больные, исходно поступившие в состоянии близком к шоку? И насколько в таком случае прогноз тяжести коррелирует с прогнозом исходов?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют всех достоинств работы, о которых было сказано выше.

Заключение

Полученные соискателем научные результаты соответствуют 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. 6 (Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни) паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертация Шаповалова Юрия Константиновича «Патогенетические механизмы изменений гемодинамики при COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, следует рассматривать как самостоятельное научное исследование, решающее актуальную задачу по разработке концепции патогенеза гемодинамических и микроциркуляторных нарушений при тяжелом COVID-19, обусловленных

эндотелиальной дисфункцией и проявляющихся изменениями периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса, что имеет важное научное значение. Диссертация Шаповалова Юрия Константиновича полностью отвечает предъявляемым требованиям по актуальности, научной новизне и практической значимости п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

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 И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Власов Тимур
Дмитриевич

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Цыва Толстого, д.6-8,
тел. +7 (812) 338 7061; e-mail: tylasov@spb-gmu.ru

4 июня 2025 г.

