

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Гилярова Михаила Юрьевича на диссертацию Чащина Михаила Георгиевича «Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология

Актуальность темы

Влияние инфекций на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из актуальных проблем современной кардиологии. В 1930-х годах впервые была выдвинута гипотеза, что гриппозная инфекция может являться причиной острых сердечно-сосудистых событий и смерти, когда впервые была отмечена связь между сезонной активностью гриппа и сердечно-сосудистой смертностью. С тех пор было проведено множество ретроспективных исследований, в которых продемонстрирована связь между обращением в лечебные учреждения по поводу респираторных инфекций и последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Пандемия COronaVirus Disease 2019 (COVID-19) стала серьезным испытанием для систем здравоохранения по всему миру. Поражение респираторного тракта, сопровождающееся развитием фульминантной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома является доминирующим клиническим проявлением COVID-19, однако результаты наблюдений указывают на прямое и косвенное вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс. Ранее имеющиеся ССЗ и факторы риска (ФР) повышают уязвимость к COVID-19 и предрасполагают к более тяжелому течению инфекции. Опубликованные данные свидетельствуют, что COVID-19 может ухудшить течение ССЗ, а также стать триггером для их манифестации.

Повреждение миокарда происходит вследствие цитопатического вирусного повреждения кардиомиоцитов, эндотелиальной дисфункции, развития системного воспалительного ответа, оксидативного стресса, повышения концентрации циркулирующих катехоламинов, вазоконстрикции и гиперкоагуляции. Дисбаланс

между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой ведет к нарастанию ишемии миокарда и развитию острого коронарного синдрома.

Помимо осложнений во время активной фазы инфекции, описано развитие ССО в пост-остром периоде COVID-19, несмотря на предполагаемую элиминацию вируса. Патогенез долгосрочных последствий COVID-19 до сих пор остается неясным, однако существующие данные свидетельствуют о персистенции воспалительного процесса. Повышенная концентрация цитокинов может способствовать активации тканевых макрофагов, прогрессированию атеросклероза, дестабилизации бляшки и развитию инфаркта миокарда (ИМ) в пост-остром периоде COVID-19.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Чащина М.Г. не вызывает сомнений, в связи с ограниченностью современных литературных данных, указывающих на особенности клинического течения ИМ среди лиц, перенесших ранее COVID-19.

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

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть высокую степень новизны и практическую направленность проведенного исследования. Дизайн исследования, этапы и методы спланированы адекватно поставленным целям и задачам и отвечают современным требованиям. Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом собранного и проанализированного материала: в работе изучены 209 пациентов с ИМбпST. В ходе исследования использованы современные методы лабораторной диагностики, включая определение уровня сердечного тропонина I, С-реактивного белка. Всем пациентам определяли титр антител к SARS-CoV-2 на анализаторе Mindray CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; КНР). Инструментальное обследование проводили на оборудовании экспертного класса и включало электрокардиографию (аппарат Schiller CARDIOVIT AT-10plus & AT-101), эхокардиографию (аппараты Mindray TE7, Esaote MyLab70), коронароангиографию (ангиографическая установка Infinix VC-i (Toshiba).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программ Statistica 10 ("StatSoft Inc", США) и SAS JMP 11 ("SAS", США). Примененные методы анализа адекватны поставленным задачам. Результаты исследования, полученные Чащиным М.Г., проанализированы в полной мере. Достаточный материал, современные методы статистического анализа позволили автору сделать аргументированные и грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации.

***Научная новизна и практическая значимость полученных автором
диссертации результатов***

Научная новизна диссертационного исследования Чащина М.Г. не вызывает сомнения, поскольку впервые выполнен комплексный анализ данных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов с ИМбпСТ в период пандемии COVID-19. Автором впервые определено прогностическое значение перенесенного COVID-19 на ближайшие и среднеотдаленные исходы у больных ИМбпСТ. Выявлены независимые ФР летального исхода на госпитальном этапе с учетом перенесенного COVID-19. Диссертант впервые продемонстрировал, что повышение титра антител класса IgG к SARS-CoV-2 наряду с общепризнанными ФР ассоциировано с риском неблагоприятного исхода в течение 6 мес. после ИМбпСТ.

В результате многофакторного регрессионного анализа разработана математическая модель для расчета риска наступления летального исхода на госпитальном этапе, независимыми предикторами являются: повышение уровня лейкоцитов $\geq 10,5 \times 10^9/\text{л}$, снижение концентрации калия в крови $< 4,0$ ммоль/л, суммарная оценка риска по шкале GRACE 1.0 ≥ 180 баллов, повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 183,2$ ВАУ/мл.

В течение 6 мес. риск летального исхода ассоциировался с многососудистым поражением коронарных артерий, суммарной оценкой риска по шкале GRACE 1.0 ≥ 155 баллов, снижением ФВ ЛЖ $< 43\%$, повышением титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 178,0$ ВАУ/мл.

Определены предикторы достижения комбинированной конечной точки

(смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная стенокардия, потребовавшая проведения повторного чрескожного коронарного вмешательства) в течение 6 мес. после референсного ИМбпСТ у пациентов, перенесших COVID-19: повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 118,0$ ВАУ/мл, уровня СРБ $\geq 11,1$ мг/л, снижение концентрации гемоглобина $< 125,0$ г/л, снижение СКФ $< 62,0$ мл/мин/1,73м², неназначение ингибиторов АПФ.

С помощью метода деревьев классификации разработан алгоритм для экспресс-оценки риска наступления летального исхода в течение 6 мес. после референсного ИМбпСТ на основе комбинации следующих факторов: оценка по шкале GRACE 1.0 ≥ 155 баллов, перенесенный COVID-19 и повышение уровня IgG к SARS-CoV-2 $\geq 118,1$ ВАУ/мл.

Полученные автором результаты позволяют сделать важный для науки и практики вывод об ассоциации перенесенного COVID-19 с риском более тяжелого течения ИМбпСТ в остром и постинфарктном периоде.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для уточнения риска и прогноза больных ИМбпСТ, совершенствования тактики ведения на госпитальном этапе в кардиологических отделениях и отделениях интенсивной терапии для больных кардиологического профиля и на амбулаторном этапе для оказания медицинской помощи и лечебно-профилактических мероприятий.

Автором сформулированы критерии, совокупность которых позволяет прогнозировать высокий риск развития ССО у больных ИМбпСТ, перенесших COVID-19. На основании полученных результатов могут быть разработаны рекомендации по обследованию и наблюдению за пациентами с ИМбпСТ в период пандемии COVID-19.

Общая характеристика работы

Работа изложена в традиционном стиле и состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и библиографического указателя,

включающего 264 литературных источника. Диссертация изложена на 159 страницах, иллюстрирована 53 таблицами, 24 рисунками.

Во введении изложены цель, задачи исследования, автор аргументировано обосновывает актуальность выбранного направления, характеризует их научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту, представленные в диссертационной работе, отражают ключевые моменты научного поиска, их глубокий анализ, и соответствуют полученным выводам исследования. В целом вводный раздел работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В первой главе приводится обзор современной литературы с ее критическим анализом. Автор демонстрирует высокий уровень владения теоретическими аспектами изучаемой области кардиологии. Хорошо рассмотрены и представлены вопросы патогенеза COVID-19 и инфаркта миокарда, его патоморфологические и патогенетические особенности на фоне течения инфекционного процесса.

В главе «Материал и методы» четко сформулирован дизайн исследования, критерии включения и не включения пациентов. Подробно представлены методы объективного, инструментального и лабораторного обследования пациентов. Описаны конечные точки наблюдения за больными в течение 6 мес. после ИМбпST. Все это позволило собрать качественный материал и разносторонне проанализировать данные с помощью современных статистических методов.

В главе «Результаты» дана исчерпывающая характеристика пациентов, отобранных в исследование. Продемонстрированы результаты кардиологического обследований, коронарографии. Показано, что пациенты с ИМбпST, перенесшие COVID-19, характеризуются более молодым возрастом, у них реже встречается предшествующая стенокардия напряжения.

Проанализирована частота наступления летального исхода на госпитальном этапе, выполнен поиск независимых предикторов. Охарактеризованы группы пациентов с неблагоприятным исходом в течение 6 мес. после ИМбпST. Проанализирована частота развития ССО, определены ассоциированные независимые предикторы. Полученные результаты, основанные на достоверных систематических данных, легли в основу разработки моделей для прогнозирования

развития негативных исходов ИМбпST.

Проведен поиск предикторов осложненного течения ИМбпST в постинфарктном периоде (6 мес.), на основании которых создана математическая модель, позволяющая просчитать риск развития летального исхода у пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19.

Выполнен подробный сравнительный анализ большого количества данных, полученных на этапах исследования. Основные результаты подробно иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала. В заключении приводится обсуждение и интерпретация полученных результатов. Работа написана хорошим литературным языком и легко читается.

Выводы и практические рекомендации сформулированы убедительно, отражают результаты исследования и отвечают поставленным задачам. Обоснованность их не вызывает сомнений.

Автореферат Чащина М.Г. полностью соответствует содержанию диссертационной работы, четко отражает суть проведенной работы. Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.20. – Кардиология.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России и входящих в международные базы цитирования. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы диссертационного исследования.

В тексте диссертации присутствуют единичные опечатки и стилистические неточности, которые не влияют на общую положительную оценку работы. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Чащина Михаила Георгиевича «Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора, академика РАН Драпкиной О.М., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в

которой решена актуальная научная задача современной кардиологии – изучение влияния перенесенного COVID-19 и повышения титра IgG к SARS-CoV-2 на течение ИМбпСТ в ближайшем и среднеотдаленном периоде (6 мес.), что имеет существенное значение для практической медицины. По своей актуальности, научной и практической новизне диссертация соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в т. ч. требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024 и др.), а ее автор, Чашин М.Г., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по
терапевтической помощи ГБУЗ
«Городская клиническая больница
№1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ,
доктор медицинских наук, доцент



Гиляров Михаил Юрьевич

«04» июля 2022 г

Подпись д.м.н. Гилярова М.Ю. заверяю:

Главный врач ГБУЗ г. Москвы
«Городская клиническая больница №1
им. Н.И. Пирогова» Департамента
здравоохранения г. Москвы



Свет А.В.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ), адрес: 119049, Москва, Ленинский проспект, д.8. Тел.: +7 (495) 531-69-69, +7 (495) 531-69-69. Адрес электронной почты: gkb1@zdrav.mos.ru, официальный сайт: <http://gkb1.ru>

В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01)

на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Чашина Михаила Георгиевича на тему: «Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19» по специальности 3.1.20. – Кардиология

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Гиляров Михаил Юрьевич, 1967 г.р. Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – Кардиология, мед.науки, доцент	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ, 119049, Москва, Ленинский проспект, д.8	Заместитель главного врача по терапевтической помощи	<p>1. Першина Е.С., Щекочихин Д.Ю., Шагинян Г.М., Шилова А.С., Шерашов А.В., Полтавская М.Г., Исаева С.Х., Гиляров М.Ю., Свет А.В., Сеницын В.Е. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 4. – С. 376-380..</p> <p>2. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Солнцева Т.Д., Аничков Д.А., Костина А.Н., Полибин Р.В., Удовиченко А.Е., Свет А.В. Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 221-227.</p> <p>3. Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Савичева А.А., Нестеров А.П., Гиляров М.Ю. Дифференциальный диагноз инфаркта миокарда и миоперикардита в период пандемии. // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 18-24.</p> <p>4. Аксельрод А.С., Андреев Д.А., Быкова А.А., Власова Э.Е., Волель Б.А., Галаяутдинов Д.М., Гиверц И.Ю., Гиляров М.Ю.</p>

				<p>и др. Острый коронарный синдром : Коллективная монография / Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. – 2-е издание, дополненное и переработанное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское информационное агентство", 2020. – 528 с. – ISBN 978-5-907098-27-5.</p> <p>5. Шерашов А.В., Шилова А.С., Першина Е.С., Щекочихин Д.Ю., Гиляров М.Ю. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 89-95.</p>
--	--	--	--	--

Согласен на оппонирование, обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет»

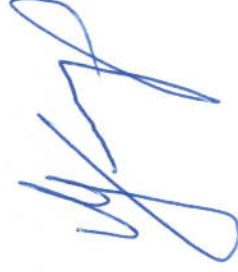
Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по терапевтической помощи
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1
им. Н.И. Пирогова» ДЗМ, доктор медицинских наук, доцент

119049, Москва, Ленинский проспект, д.8
+7 (495) 531-69-69

Адрес электронной почты: gkb1@zdrav.mos.ru

Официальный сайт: <http://gkb1.ru>



Гиляров М.Ю.

« 15 » мая 2022 г.



Свет А.В.

Подпись Гилярова М.Ю. заверяю:
Главный врач ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1
им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы