

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»

Д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН  
А.А. Костин



« \_\_\_\_\_ 2022 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о научно-практической значимости диссертации Чашина Михаила Георгиевича «Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «Кардиология» (медицинские науки).

### Актуальность темы выполненной работы

Отдаленные последствия COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) и его ассоциация с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) является актуальным вопросом современной практической кардиологии. COVID-19 преимущественно проявляется симптомами респираторной инфекции, однако значительная часть пациентов испытывает негативные сердечно-сосудистые проявления – сердцебиение, чувство тяжести в грудной клетке, дестабилизацию цифр артериального давления. В литературе указывается на относительно высокую частоту выявления повышенного уровня высокочувствительного сердечного тропонина I у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-

related coronavirus 2), что может свидетельствовать о прямом и опосредованном повреждении миокарда.

Согласно опубликованным данным, лица с предшествующими или основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), инфицированные SARS-CoV-2, подвержены более высокому риску тяжелого течения инфекции и развития ССО. Системный воспалительный ответ, гиперактивация иммунной системы, развитие SARS-CoV-2-ассоциированного эндотелиита могут являться триггерными факторами для прогрессирования атеросклероза, изъязвления и разрыва атеросклеротической бляшки и в сочетании с системной гиперкоагуляцией – к развитию последующего атеротромбоза. Сохраняющаяся гипоксемия, сужение просвета артерий коронарного русла способствует нарастанию дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что составляет основу патогенеза острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19 в остром периоде инфекции и в постковидном периоде.

Диссертационная работа Чащина М.Г. посвящена одной из современных задач кардиологии – изучению клинико-anamnestических особенностей, а также факторов, ассоциирующихся с развитием ближайших и отдаленных (6 мес.) неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST) у пациентов, перенесших COVID-19. Существующие данные указывают на то, что признаки системного воспаления могут сохраняться  $\geq 12$  нед. после перенесенного COVID-19, что вносит существенный вклад в течение ССЗ. В связи с этим весьма обосновано изучение особенностей течения ИМбпST у больных, переносивших ранее COVID-19. Выявление новых предикторов неблагоприятного исхода ИМ, ассоциированных с перенесенным COVID-19, является актуальной исследовательской задачей.

## **Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация Чащина М.Г. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России по теме «Состояние иммунной системы и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2, а также пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию», гос.регистрация № 121093000069-9 от 30.09.2021 г.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной диссертационной работе впервые изучены особенности течения ИМбпСТ у пациентов, перенесших COVID-19, и его исходы в течение 6 мес. Проведена комплексная оценка клинико-anamnestических, инструментальных и лабораторных исследований, в т. ч. титра антител IgM/IgG к SARS-CoV-2, изучена их ассоциация с риском летального исхода на госпитальном этапе и в течение 6 мес. после перенесенного ИМ.

Впервые была выполнена оценка 6-месячного прогноза у реконвалесцентов COVID-19 после перенесенного ИМбпСТ, проведен анализ выживаемости, а также частоты достижения комбинированной конечной точки (ККТ) – смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная стенокардия, потребовавшая проведения повторного чрескожного коронарного вмешательства. Впервые посредством многофакторного анализа выявлены независимые предикторы, достоверно связанные с неблагоприятным исходом на госпитальном этапе и в течение 6 мес. после ИМбпСТ.

Продемонстрировано, что пациенты, перенесшие COVID-19 имеют более высокий риск летального исхода в течение 6 мес., чаще достигают

ККТ, имеют более короткие сроки выживания и неосложненного течения в постинфарктном периоде, по сравнению с не переносившими COVID-19.

Установлено, что у пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19, титр IgG к SARS-CoV-2  $\geq 183,2$  BAU/мл, сумма баллов по шкале GRACE 1.0  $\geq 180$  баллов, уровень лейкоцитов в крови  $\geq 10,5 \times 10^9$ /л, калия в сыворотке крови  $< 4,0$  ммоль/л, являются независимыми предикторами летального исхода на госпитальном этапе.

Многососудистое поражение коронарных артерий, сумма баллов по шкале GRACE 1.0  $\geq 155$  баллов, фракция выброса левого желудочка  $< 43\%$ , титр IgG к SARS-CoV-2  $\geq 178,0$  BAU/мл, определены автором в качестве независимых предикторов летального исхода в течение 6 мес. после ИМбпST.

Выявлено, что развитие ССО в течение 6 мес. после ИМбпST ассоциировано с повышением титра IgG к SARS-CoV-2  $\geq 118,1$  BAU/мл и уровня С-реактивного белка  $\geq 11,1$  мг/л, снижением скорости клубочковой фильтрации  $< 62,0$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и уровнем гемоглобина  $< 125,0$  г/л, неназначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

С помощью метода деревьев классификации автором разработана прогностическая модель для экспресс-оценки риска летального исхода пациентов с ИМбпST в течение 6 мес., на основании комбинации факторов: сумма баллов по шкале GRACE 1.0  $\geq 155$  баллов, перенесенный COVID-19, титр IgG к SARS-CoV-2  $\geq 178,0$  BAU/мл.

Убедительно показано, что определение титра IgG к SARS-CoV-2 у пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19, может использоваться для уточнения сердечно-сосудистого риска (ССР) в госпитальном периоде и в течение 6 мес. после.

Достоверность и надежность полученных результатов обусловлена использованием адекватных поставленным задачам статистических методов обработки данных и сомнений не вызывает.

## **Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики**

Диссертационная работа Чащина М.Г., несомненно, имеет высокое научное и практическое значение для развития знаний в области кардиологии, является актуальной и своевременной, т. к. посвящена изучению влияния перенесенного COVID-19 на течение ИМбпST в раннем и позднем постинфарктном периоде.

Получены убедительны данные об ассоциации перенесенного COVID-19 и величины титра IgG к SARS-CoV-2 с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ИМбпST в течение 6 мес.

Результаты исследования демонстрируют необходимость учета перенесенного COVID-19 в клинической практике для уточнения риска летального исхода, в т. ч. с использованием разработанных прогностических моделей.

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

Диссертационная работа представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне.

Достоверность результатов, представленных в диссертации Чащина М.Г., подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов (n=209), периодом наблюдения (6 мес.), использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования – общий и биохимический анализ крови, оценка показателей гемостаза, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, коронароангиография. Для статистической обработки данных применялись программы Statistica 10 ("StatSoft Inc", США) и SAS JMP 11 ("SAS Institute Inc.", США), современные методы статистического анализа.

Обоснованность научных положений, полученные выводы и практические рекомендации основаны на собственных результатах, соответствуют цели и задачам исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования демонстрируют, что пациенты с ИМбпST, переносившие ранее COVID-19, составляют группу высокого риска развития осложнений ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение 6 мес. после ИМбпST. Установлена необходимость учета факта перенесенного COVID-19, а также титра антител IgG к SARS-CoV-2 наряду с общепринятыми факторами для уточнения индивидуального риска летального исхода у пациентов с ИМбпST.

Эти данные способствуют выбору индивидуальной стратегии ведения пациентов высокого ССР, перенесших COVID-19с, разработке комплексных лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение летальности в этой группе больных на госпитальном и амбулаторном этапе.

Полученные результаты представляют интерес для дальнейшего углубленного изучения этиологических и патогенетических взаимосвязей между ССЗ и перенесенным COVID-19. Сформулированные в диссертации научные положения и практические рекомендации могут быть использованы в работе кардиологических отделений для уточнения ССР у пациентов, перенесших COVID-19, и определения тактики ведения, а также в работе кафедр и отделов научно-исследовательских и образовательных учреждений, занимающихся изучением проблематики ССЗ, в образовательном процессе при разработке лекций для студентов, клинических ординаторов, и при обучении врачей на циклах повышения квалификации.

Результаты исследования внедрены в практическую работу подразделений ГБУЗ ГKB им В.П. Демикова ДЗМ.

## **Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом**

Диссертационная работа Чащина М.Г. является законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 159 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает в себя 39 отечественных и 225 зарубежных источников.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов и их теоретическая и практическая значимость, указаны положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» подробно описаны актуальные вопросы этиологии, патогенеза острого коронарного синдрома. Роль инфекции и системного воспаления в этиологии ИМ. Охарактеризованы особенности патогенеза COVID-19 и проблематика развития ССО у пациентов в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде. Обзор написан с достаточным критическим подходом, хорошим литературным языком.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно в текстовом и графическом представлении изложен дизайн исследования, описаны критерии включения и невключения пациентов, определены изучаемые конечные точки. Описанные методы исследования современные, высокоинформативные и могут использоваться для решения поставленных задач. Обращает на себя внимание использование современных методик статистического анализа, в частности, многофакторного анализа, ROC-анализа, деревьев классификации.

В главе «Результаты собственных исследований» приведены клинико-анамнестические характеристики пациентов в изучаемых группах, данные о выявленных параметрах, ассоциирующихся с неблагоприятным исходом в течение 6 мес. после ИМбпСТ. Приведен анализ предикторов и разработанные прогностические модели для расчета риска летального исхода на госпитальном этапе и в течение 6-месячного периода наблюдения. Глава содержит достаточное количество таблиц и рисунков, что облегчает восприятие материала.

В главе «Обсуждение» проведен анализ полученных результатов, сопоставление их с данными отечественных и зарубежных исследований. Обосновываются выдвинутые гипотезы, обозначается круг нерешенных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, аргументированы, выстроены логично, базируются на полученных результатах и соответствуют поставленным задачам.

Проверка диссертации с помощью программного комплекса «Эксперт.РАН» по системе «Антиплагиат» показала, что оригинальность текста, за исключением корректных заимствований, составляет 94,47%.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в т. ч. 3 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и в международную базу цитирования (Scopus), 3 тезиса, зарегистрирована 1 база данных. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2021) и Третьем всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022).

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации.



## **Замечания к работе**

Существенных недостатков в диссертационной работе не выявлено. В качестве замечаний можно отметить единичные опечатки, орфографические и стилистические неточности. Высказанные замечания не являются принципиальными и не влияют на высокую оценку диссертации.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация Чащина М.Г. на тему «Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора, член-корр. РАН Драпкиной Оксаны Михайловны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «Кардиология», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи кардиологии – определение ассоциации перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с повышенным риском смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМбпST в остром периоде ИМ и в течение 6 мес. после, что имеет важное значение для современной практической медицины.

По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, диссертация соответствует всем требованиям, в т. ч. п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в редакциях от 21.04.2016г № 335, от 02.08.2016г №748 и др., предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв на диссертацию Чащина М.Г. заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и

функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «РУДН» Министерства науки и высшего образования РФ, протокол № 18 от «22» июня 2022 г.

Заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «РУДН», доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Ж.Д. Кобалава

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН). 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6. Тел.: (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82; e-mail: rector@rudn.ru, rudn@rudn.ru; сайт: <http://www.rudn.ru/>

30 июня 2022 г.

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Чашина Михаила Георгиевича на тему «Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «Кардиология».

**В Диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01)**  
 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и  
 профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 (101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3)

**СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

по диссертации **Чащина Михаила Георгиевича** на тему «Клиническое течение инфаркта  
 миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19»  
 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
 по специальности 3.1.20 – «Кардиология» (медицинские науки)

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	<b>Ястребов Олег Александрович</b> доктор юридических наук, профессор, Ректор ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом ее работы	<b>Костин Андрей Александрович</b> доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Специальности: 14.01.23 Урология, 14.01.12 Онкология Первый проректор - проректор по научной работе ФГАОУ ВО «РУДН»  Согласен на обработку персональных данных.
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	<b>Кобалава Жанна Давидовна</b> доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «РУДН»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A MODEL FOR PREDICTING 18-MONTH MORTALITY IN TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION. Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D. The American Journal of Emergency Medicine. 2021. Т. 48. С. 224-230. 2. КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ БЕССИМПТОМНОГО ЛЕГОЧНОГО ЗАСТОЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО. Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Мамедов С.В., Тимофеева Т.М., Кабельо Ф.Э., Мерай И.А., Бабаева Л.А., Тетерина М.А. Клиническая фармакология и терапия. 2021. Т. 30. № 1. С. 45-50. 3. CONCORDANCE AND PROGNOSTIC RELEVANCE

	<p>OF ANGIOGRAPHIC AND CLINICAL DEFINITIONS OF MYOCARDIAL INFARCTION TYPE. Hoang T.H., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2021. T. 26. № 5. С. 463-472.</p> <p>4. DISCORDANCE BETWEEN THE CLINICAL PRESENTATION AND MORPHOLOGY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A PATIENT WITH ACUTE POST-HEMORRHAGIC ANEMIA. Hoang T.H., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Meray I., Kobalava Z.D. Journal of Tehran University Heart Center. 2020. T. 15. № 3. С. 136-141.</p> <p>5. ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. Хоанг Ч.Х., Лазарев П.В., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15. № 6. С. 881-891.</p>
--	---

**Адрес ведущей организации**

<b>Индекс</b>	117198
<b>Объект</b>	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
<b>Город</b>	Москва
<b>Улица</b>	Миклухо-Маклая
<b>Дом</b>	6
<b>Телефон</b>	(495) 787-38-03 (1216), 434-42-12, 434-66-82
<b>e-mail</b>	rector@rudn.ru, rudn@rudn.ru
<b>Web-сайт</b>	http://www.rudn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

**Первый проректор - проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов», д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН**



*[Handwritten signature]*  
**А.А. Костин**

*06.06.2022 г.*