

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук (3.1.22 Инфекционные болезни, медицинские науки), доцента Малинниковой Елены Юрьевны на диссертационную работу Батеновой Гульнары Баяхметовны на тему «Клиническая характеристика и течение ишемической болезни сердца у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию», представленную на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность темы диссертации

Тема исследования Батеновой Г.Б. является актуальной по нескольким причинам. Во-первых, пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала серьезный кризис в системе здравоохранения всего мира. Масштабы её воздействия на здоровье населения становятся ясными только сейчас. Исследования показывают, что у пациентов, перенесших COVID-19, риск развития сердечно-сосудистых осложнений резко возрастает, включая развитие острого коронарного синдрома. Уже известно, что инфекция может привести к повышенной активации коагуляционной системы и воспалительным процессам, которые могут усугубить состояние сердечно-сосудистой системы как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Во-вторых, пациенты с предшествующей реваскуляризацией, такой как стентирование коронарных артерий, стали наиболее уязвимой группой риска. Имеется опасность возникновения рестеноза или тромбоза стентов после инфекции, что может значительно ухудшить прогноз ишемической болезни сердца у таких пациентов. Таким образом, изучение клинических особенностей и течения ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих предшествующую реваскуляризацию, имеет большое значение для оптимизации диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в этой группе пациентов.

### Научная новизна исследования

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые проведена оценка связи коронавирусной инфекции с процессом рестеноза коронарных сосудов у больных с предшествующей реваскуляризацией миокарда. С помощью регрессионного анализа рассчитаны отношения шансов развития рестеноза после перенесенной инфекции, что определило вклад коронавирусной инфекции среди других факторов риска. Выведена связь перенесенного COVID-19 с

неблагоприятными исходами ИБС, рассчитана общая госпитальная и годичная выживаемость в группах исследования.

Сравнительный анализ течения и исходов рестеноза коронарных артерий в группах пациентов с перенесенной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и в контрольной группе показал наличие взаимосвязи между клиническими, лабораторными показателями и риском развития инфаркта миокарда.

Впервые проведена оценка прогностической ценности отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) в отношении развития инфаркта миокарда с рестенозом у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Автором на основе полученных результатов впервые созданы калькулятор расчета риска рестеноза коронарных артерий и алгоритм прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, а также ведения данной категории больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

Уровень написания работы полностью отвечает существующему в настоящее время уровню знаний по данной проблеме, материал, изложенный в диссертационной работе, привносит новые знания по изложенной проблеме. Соблюдается логическая структура изложения материала, имеющиеся знания обобщаются адекватно, грамотно, с хорошей стилистикой. Список литературы адекватен уровню знаний по данной проблеме.

### **Практическая значимость исследования**

Результаты проведенного исследования дают основание судить о необходимости принимать во внимание наличие коронавирусной инфекции в анамнезе при ведении пациентов с реваскуляризацией миокарда. Таким пациентам необходимо определение таких лабораторных показателей, как D-димер, тропонин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, С-реактивный белок и креатинфосфокиназа. Их повышение имеет статистически значимую связь с развитием рестеноза коронарных артерий даже при отсутствии клинических симптомов.

Считаю особо отметить, что автором диссертационной работы разработаны такие инструменты, как калькулятор оценки риска рестеноза коронарных артерий, а также алгоритм ведения пациентов с предшествующей реваскуляризацией миокарда после коронавирусной инфекции, которые позволяют практическим врачам оценить вероятность повторного сужения коронарных артерий после процедуры стентирования. Такой больной нуждается в тщательном мониторинге за антитромбоцитарной терапией с определением приверженности к лечению и проведении реабилитационных мероприятий.

Диссертант на основании полученных результатов в качестве предиктора неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда

при наличии коронавирусной инфекции в анамнезе, предлагает использовать отношение нейтрофилов к лимфоцитам, что дополняет уже полученные ранее результаты исследований, где показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ), выявлен как независимый предиктор тяжести ишемической болезни сердца, тотальной окклюзии коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда. Данная оценка связи лабораторных показателей с перенесенной COVID-19 у пациентов с рестенозом коронарных артерий указывает на необходимость более тщательного наблюдения, приоритетного лечения таких пациентов.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о их высокой практической значимости, поскольку они позволяют определить вклад коронавирусной инфекции в формирование рестеноза и тромбоза стентов коронарных артерий и предупредить их развитие с помощью индивидуально подобранной тактики ведения пациента в разрезе персонализированного подхода.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Батеновой Г.Б. написана в традиционном стиле; она характеризуется последовательностью изложения, аргументированным выбором методов исследования. Цель исследования и его задачи обоснованы анализом современных научных и клинических данных, представленных в достаточном обзоре литературы. Структура и особенности обследованных групп, примененные методы исследования и диагностики полностью соответствуют поставленным задачам и направлены на их решение. Выводы и рекомендации, представленные в работе, вытекают из результатов исследований, что позволяет сделать заключение о высокой степени внутреннего единства работы.

Проверена первичная документация (истории болезней, протоколы исследований, база данных, регистр, который включил пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда в период с мая 2020 по май 2023 гг. после перенесенного COVID-19), которая соответствует результатам, включенными в диссертацию.

Автореферат соответствует материалам диссертации и полностью отражает ее содержание, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и п.25 «Положение о присуждении ученых степеней».

**Целью** данного исследования явилось изучение особенностей диагностики и улучшение прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.

Для достижения поставленной цели автором поставлены и решены следующие задачи:

Клинико-эпидемиологическая характеристика, оценка факторов риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.

Оценка взаимосвязи коронавирусной инфекции с рестенозом коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией.

Оценка ближайших и отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Разработка алгоритма прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию

Положения, выносимые на защиту, обусловливают концептуальную суть диссертации и состоят из четырех пунктов.

Обзор литературы представляет собой достаточный анализ исследований по теме диссертации. Проведен анализ патогенетических основ развития рестеноза и тромбоза стентов коронарных артерий, вклада коронавирусной инфекции в этот процесс, анализ клинических проявлений, лабораторных данных и визуальных методов исследования. Представлен систематический обзор литературных данных, представляющих собой описание случаев и серий случаев внутристентового тромбоза и рестеноза коронарных сосудов у пациентов, перенесших COVID-19.

Во второй главе представлены объект исследования и методы, использованные автором для выполнения диссертационной работы.

В третьей главе проведена оценка рисков развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию, с расчетом отношений шансов по каждому из факторов риска, определен значительный вклад перенесенной коронавирусной инфекции в этот процесс. В группе пациентов с рестенозом коронарных артерий на фоне перенесенной коронавирусной инфекции статистически значимо чаще развивался инфаркт миокарда. Анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от наличия COVID-19 был рассчитан по методу Каплана-Мейера. Среднее время дожития в группе с перенесенной инфекцией статистически значимо ниже, чем у лиц без COVID-19 как на госпитальном этапе, так и в течение года после повторной реваскуляризации. Установлено четырехкратное превышение риска неблагоприятного исхода в группе лиц, перенесших COVID-19. Показано, что скорректированное отношение рисков (HR) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий повышается для фактора наличия COVID-19 и возраста. При увеличении ФВ ЛЖ риски статистически значимо снижаются.

В основной группе исследования определено статистически значимое повышение показателей тропонина I, d-димера, КФК, КФК сердечной фракции, IgG, IgM, С-реактивного протеина, показателей коагулограммы (фибриноген, АЧТВ), АСТ, которые имеют связь с развитием инфаркта миокарда. Найдена статистически значимая положительная связь отношения нейтрофилов к лимфоцитам с развитием инфаркта миокарда у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, и

отрицательной связь этого показателя с фракцией выброса. Установлена высокая прогностическая способность модели развития инфаркта миокарда с рестенозом в зависимости от показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Автором диссертационной работы разработан алгоритм ранней диагностики и профилактики тромбоза и рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию, а также калькулятор для оценки риска развития рестеноза коронарных сосудов.

В четвертой главе проведено обсуждение полученных автором результатов в сравнении с результатами аналоговых исследований, полученных другими авторами в сопоставимых условиях. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о наличии связи между перенесенной коронавирусной инфекции с неблагоприятными исходами острого коронарного синдрома у лиц с предшествующей реваскуляризацией, о повышенных рисках развития у них рестеноза стентов. На основании этих результатов определены предикторы рестеноза стента и пути минимизации этого процесса.

**Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключений соискателя, сформулированных в диссертации.**

Степень обоснованности и достоверности каждого научного результата, выводов и заключений соискателя, обусловлена применением современных методов комплексного статистического анализа по оценке уровней достоверных различий изучаемых показателей и мощности проводимых аналитических действий. Задачи, методы статистического анализа и интерпретация результатов работы реализуют поставленную цель исследования, заключающуюся в определении связи коронавирусной инфекции с развитием рестеноза коронарных артерий у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.

Предложенные автором результаты и выводы логически обоснованы и подтверждаются данными собственного исследования. Сама работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК.

**Внедрение результатов диссертации в практику.**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы». Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

## **Полнота публикаций в печати.**

Результаты диссертационного исследования отражены в 22 научных публикациях, включая 2 статьи журналов, рекомендованных ВАК и 3 статьи в рецензируемых зарубежных журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, 3 статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на шести международных конференциях, проведенных в дальнем и ближнем зарубежье.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе соискателя по содержанию и оформлению материала не имеется. Имеются замечания редакционного характера, которые не влияют на общую положительную оценку выполненного исследования.

В процессе ознакомления с данной работой возникли следующие вопросы:

1. В диссертации отмечается факт о перенесенной ранее коронавирусной инфекции, основанный на выявлении антител к Sars-CoV-2. Однако данные о времени, прошедшем с момента начала заболевания, не приводятся. На каком этапе проводилось лабораторное исследование антител IgM, IgG к коронавирусу — в период болезни коронавирусной инфекцией или позже? Определялась ли РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, PCR)?
2. Одним из ключевых показателей, оцениваемых в работе, является выживаемость пациентов (госпитальная и годовая), каковы причины смерти?
3. Считаете ли Вы результаты вашего анализа достаточным для практического применения калькулятора риска?
4. Как Вы интерпретируете слабую связь между сахарным диабетом и рестенозом (ОШ = 1,137), хотя в литературе он считается сильным фактором риска?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Батеновой Гульнары Баяхметовны на тему: «Клиническая характеристика и течение ишемической болезни сердца у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию», представленную на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности «Кардиология», является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным под руководством доктора медицинских наук, доцента Дедова Евгения Ивановича, в котором решена научная задача по оптимизации диагностики и оценке рисков рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию, что имеет важное значение для кардиологии. Методы исследования современны, выводы вытекают из

полученных результатов. Работа имеет научную новизну, практическую значимость, не содержит заимствованных материалов без ссылки на авторов.

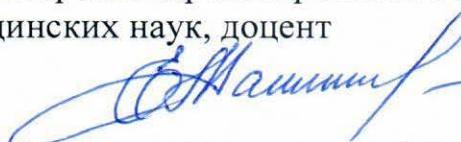
Диссертация Батеновой Гульнары Баяхметовны на тему: «Клиническая характеристика и течение ишемической болезни сердца у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции №1382 от 16.10.2024).

Диссертация Батеновой Гульнары Баяхметовны на тему: «Клиническая характеристика и течение ишемической болезни сердца у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой вирусологии факультета профилактической медицины и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, доцент



Малинникова Елена Юрьевна

Подпись д.м.н., доцента Малинниковой Е.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарёва

Дата « 11 » ноября

2025 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.

Телефон: +7(495) 680-05-99; Email: dpo@rmanpo.ru; сайт: <https://rmanpo.ru>