

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Репина Алексея Николаевича на диссертационную работу Деришевой Дарьи Александровны «Стабильная ишемическая болезнь сердца в постковидном периоде», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20.

Кардиология

Актуальность темы

Диссертационная работа Деришевой Дарьи Александровны посвящена изучению клинико-патогенетических и прогностических особенностей течения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в постковидном периоде и соответствует актуальным направлениям современной клинической кардиологии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении длительного времени остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости, инвалидизации и смертности населения в РФ и в мире. Несмотря на существенные достижения в области диагностики, медикаментозного и инвазивного лечения хронических коронарных синдромов, стабильная ИБС продолжает характеризоваться высоким риском неблагоприятных исходов, что обуславливает необходимость углубленного изучения факторов, определяющих ее течение и прогноз.

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 привела к формированию качественно нового клинического контекста, в рамках которого были выявлены дополнительные механизмы сердечно-сосудистого риска. В настоящее время убедительно показано, что перенесенная инфекция COVID-19 ассоциирована с длительно сохраняющейся эндотелиальной дисфункцией, хронической воспалительной активацией, нарушениями липидного и углеводного обмена, а также ускорением атеросклеротического процесса. Указанные патофизиологические изменения создают предпосылки для более ранней манифестации ИБС, утяжеления ее клинического течения, увеличения частоты мультифокального атеросклероза и формирования резидуального сердечно-сосудистого риска, недостаточно контролируемого стандартными профилактическими подходами.

Несмотря на растущий массив публикаций, посвященных сердечно-сосудистым последствиям COVID-19, остается недостаточно изученным комплекс клинико-лабораторных, инструментальных, ангиографических и молекулярно-генетических детерминант течения стабильной ИБС в постковидном периоде. В частности, ограничены данные о влиянии времени дебюта ИБС относительно перенесенной инфекции, роли вариантов нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), о значении биомаркеров воспаления и атерогенной дислипидемии в формировании неблагоприятного фенотипа заболевания.

В этом контексте особую актуальность приобретает необходимость комплексного, многоуровневого анализа течения стабильной ИБС с учетом постковидных изменений, позволяющего не только углубить представления о патогенезе заболевания, но и сформировать научно обоснованные подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска. Значимым является выявление факторов, ассоциированных с наличием значимых стенозов коронарных артерий, поскольку данное направление связано с обоснованием показаний к инвазивным лечебным вмешательствам и выбором оптимальной тактики ведения пациентов.

Таким образом, диссертационное исследование Деришевой Д.А. является своевременным и научно обоснованным, направленным на решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для клинической кардиологии. Полученные результаты создают предпосылки для совершенствования диагностических алгоритмов, разработки риск-ориентированных и персонализированных подходов к диспансерному наблюдению и вторичной профилактике у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде, что определяет высокую теоретическую и практическую значимость выбранной темы.

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

Исследование выполнено на репрезентативной выборке 656 пациентов со стабильной ИБС в возрасте 45–70 лет, что обеспечивает достаточную статистическую мощность и позволяет делать обоснованные выводы о закономерностях

течения заболевания в постковидном периоде. Дизайн исследования является методологически корректным и адекватным поставленным цели и задачам. Формирование клинических групп с учетом факта инфекции SARS-CoV-2, ее тяжести и времени дебюта ИБС позволило провести детальный сравнительный анализ и выявить значимые различия в течении стабильной ИБС. Использование ретроспективной группы и группы активного наблюдения пациентов обеспечило сопоставимость данных, повысило надежность интерпретации результатов.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, хорошо обоснованы и вытекают из полученных результатов. Автор применил современный комплекс методов (клинических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических, а также методов психологической оценки, включая изучение нарушений когнитивных функций и тревожно-депрессивных состояний), что позволило провести всестороннюю характеристику состояния пациентов. Корректность подбора выборки, адекватность статистической обработки и последовательность интерпретации результатов не вызывают сомнений.

В целом, полученные данные отличаются высокой степенью достоверности и новизны и могут рассматриваться как надежная научная основа для совершенствования подходов к диагностике, стратификации риска и ведению пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В основе достоверности полученных результатов лежат высокий методический уровень исследования, достаточный объем выборки, современные информативные методы обследования и способы статистической обработки, тщательный анализ полученных данных. Научная новизна представленного исследования заключается в том, что впервые получены новые данные о предикторах наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и особенностях течения стабильной ИБС в постковидном периоде. Продемонстрирована роль системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, высокой частоты резидуального сердечно-сосудистого риска, а также генетических факторов, вклю-

чая варианты нуклеотидной последовательности генов РААС, сосудистого ремоделирования; гемостаза и фолатного цикла. Дополнительно проведена оценка когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений, что позволило рассмотреть психосоматический компонент клинического фенотипа. На основании полученных данных разработана персонализированная математическая модель прогнозирования риска гемодинамически значимых стенозов, реализованная в виде программного калькулятора для ЭВМ, что подчеркивает прикладное значение работы и ее потенциал для внедрения в практическое здравоохранение.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: Конгрессах РКО (Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология-2025: инновационные аспекты диагностики, профилактики и лечения» (Новосибирск, 2025); Всероссийской научно-практической конференции «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2025); Международной конференции Евразийской Ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине» (онлайн, 2024); региональной конференции РКО (Новосибирск, 2024); научно-практической конференции «Внесердечные проблемы кардиологических пациентов» (Новосибирск, 2024); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022); XV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием (онлайн, 2025); областной научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты кардиологии в решении задач лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2025).

По теме диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 15 статей в

научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Из указанных публикаций 3 статьи опубликованы в журналах категории К1, 9 статей — в журналах категории К2 (распределенных по категориям К1, К2, К3), при этом 5 статей опубликованы в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Scopus и GeoRef.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационного исследования Деришевой Д.А. является очевидной и обусловлена его направленностью на решение актуальной проблемы клинической кардиологии. Полученные в работе результаты расширяют возможности клинической стратификации пациентов со стабильной ИБС, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, позволяют оптимизировать маршрутизацию данной категории больных, повысить эффективность вторичной профилактики, обосновать терапевтическую тактику в постковидном периоде.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» подтверждает их практическую реализуемость и востребованность в системе специализированной кардиологической помощи, а также возможность использования полученных данных в повседневной клинической практике.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационная работа Деришевой Д.А. является завершенным научным трудом и изложена на 381 странице машинописного текста. Диссертация включает введение, 6 глав, разделы «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Ограничения исследования», список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, что соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертационным работам. Работа написана ясным, корректным научным языком, отличается логичностью построения и последовательностью изложения материала. Использование профессиональной

терминологии является точным и обоснованным. Представленные 76 таблиц и 23 рисунка органично дополняют текст, способствуют наглядности и облегчению интерпретации полученных результатов.

Во введении автором четко сформулированы цель и восемь задач исследования, которые полностью соответствуют дизайну работы и реализованы в ходе выполнения диссертационного исследования. В главе 1 «Обзор литературы» представлен развернутый аналитический обзор современных отечественных и зарубежных источников, посвященных стабильной ИБС, сердечно-сосудистым последствиям инфекции SARS-CoV-2 и особенностям постковидного периода. Автором систематизированы современные представления о патогенезе ИБС, влиянии COVID-19 на сердечно-сосудистую, иммунную системы, нарушениях гемостаза, роли воспалительных, эндотелиальных и метаболических факторов в развитии и течении коронарной болезни на фоне вирусной инфекции. Отдельно проанализирована информация об аффективных расстройствах и когнитивных нарушениях при COVID-19 и сохраняющемся резидуальном сердечно-сосудистом риске прогрессирования ИБС и развития осложнений, что позволило обоснованно сформулировать цель и задачи исследования.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание дизайна и этапов исследования, характеристику клинических групп, критерии включения и исключения, а также используемые клиничко-лабораторные, инструментальные и статистические методы. Паспорт дизайна – исследование определено как открытое описательное контролируемое исследование методом параллельных групп сравнения с ретроспективным анализом. Четко прописаны критерии включения и исключения пациентов, в проспективное наблюдение включен 431 больной, наблюдавшийся в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» в период с 2021 по 2024 год, ретроспективный этап - 225 историй болезни больных ИБС, госпитализированных в 2016–2018 гг., до начала пандемии COVID-19. Анализ включал клиничко-лабораторные характеристики, биохимические показатели, морфометрические и гемодинамические параметры миокарда, ангиографические данные, а также молеку-

лярно-генетическое тестирование, психологический анализ. Данные обработаны современными методами статистического анализа с проверками статистических расчетов. Полнота и детальность всех разделов данной главы свидетельствуют о глубокой проработке методологии исследования и обеспечивают воспроизводимость полученных результатов. В главах, посвященных результатам собственных исследований, представлены данные комплексного анализа клинических, лабораторных, инструментальных и ангиографических показателей у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Установлено, что у больных в постковидном периоде в сравнении с больными, обследованными до начала пандемии COVID-19, заболевание характеризовалось более тяжёлым клиническим течением с большей частотой стенокардии напряжения III ФК, хронической сердечной недостаточности III ФК по NYHA, частым недостижением целевых уровней АД, высоким резидуальным риском атерогенной дислипидемии, большей распространённостью диастолической дисфункции, наличия рестенозов. Отражены особенности течения заболевания в зависимости от тяжести перенесенной инфекции SARS-CoV-2, времени дебюта ИБС. У больных коронарной болезнью, диагностированной в постковидном периоде, выявлены меньшая длительность гипертензивного анамнеза, низкая частота тяжелой стенокардии и инфаркта миокарда в анамнезе. Проанализированы показатели липидного обмена, маркеры системного воспаления, резидуального сердечно-сосудистого риска, структурно-функциональные характеристики миокарда и особенности поражения коронарного русла. Значения показателей системного воспаления, маркеров ремоделирования миокарда и липидного спектра у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде варьировали в зависимости от тяжести перенесённой инфекции и времени дебюта заболевания: были значимо выше у больных, перенесших среднетяжёлое течение COVID-19 и с коронарным анамнезом до перенесенной инфекции. Выявлены гены – кандидаты, потенциально предрасполагающие к развитию ИБС в постковидном периоде. У больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, имела место высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и

когнитивных нарушений, способствующих снижению приверженности к терапии и ухудшению качества жизни. На основании многофакторного логистического регрессионного анализа сформирована прогностическая модель, включающая 11 ключевых предикторов гемодинамически значимого поражения коронарных артерий у больных стабильной ИБС в постковидном периоде, что позволит определять персонализированный риск, диагностические подходы и терапию. Представленные результаты статистически обработаны и интерпретированы с опорой на современные научные данные. В главе «Обсуждение» дана критическая интерпретация полученных результатов с их сопоставлением с данными отечественных и зарубежных исследований последних лет, рассмотрены возможные механизмы выявленных закономерностей.

В заключении обобщены результаты исследования, представленные 8 выводами и пятью практическими рекомендациями. Выводы и практические рекомендации являются кратким итогом выполненной работы, подтверждают глубину знаний соискателя, его кругозор в рассматриваемой области исследования. Выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам и отражают основное содержание диссертационной работы. Автором четко указаны и ограничения проведенного исследования, ключевым из которых, безусловно, является отсутствие динамического наблюдения за пациентами, что не позволяет в полной мере установить причинно-следственные связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и клинико-ангиографическими изменениями у больных стабильной ИБС. Список литературы включает 477 источников, из которых 377 опубликованы в зарубежных изданиях, 415 публикаций относятся к периоду 2020–2025 гг., что свидетельствует о глубокой проработке теоретической базы исследования и его соответствии современному уровню научных знаний. Автореферат полностью соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования, дает четкое представление об основных положениях диссертации. Диссертационная работа характеризуется высокой степенью завершенности, методологической проработанности и представляет собой значимый вклад в развитие современной медицины.

Уровень внедрения результатов исследования

Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России при подготовке студентов, ординаторов и врачей.

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения диссертационного исследования. Соискателем выполнен аналитический обзор современной литературы, разработан дизайн и осуществлен сбор первичного клинического материала, проведены анализ и интерпретация полученных лабораторных и клинико-инструментальных данных. Автором выполнен анализ результатов статистической обработки, сформулированы выводы диссертации.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.20 «Кардиология», определенному направлениями исследований: 3. Заболевания коронарных артерий сердца. 11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний. 13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако при детальном ознакомлении с ее содержанием возникли отдельные вопросы уточняющего характера, требующие дополнительных пояснений соискателя:

1. Уточните, пожалуйста, влияло ли вакцинирование от инфекции SARS-CoV-2 на клиническое течение COVID-19 и ИБС?
2. Почему в исследование не включались пациенты старше 70 лет?
3. Как долго сохраняется негативное влияние перенесенной SARS-CoV-2 на течение ИБС (практическая рекомендация 1)?

Вопросы носят дискуссионный характер, не влияют на положительную оценку представленной диссертации.

