

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Белой Ольги Леонидовны на диссертационную работу Варданяна Аргишти Гагиковича «Эффективность и риски терапии пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у коморбидных пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда с различными исходами заболевания в многопрофильном стационаре», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений и обусловлена высокой медико-социальной значимостью сочетанной патологии – новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и острого коронарного синдрома. Накопленные к настоящему времени научные данные убедительно свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 не ограничивается поражением респираторного тракта, а индуцирует системные патологические процессы, среди которых повреждение сердечно-сосудистой системы занимает лидирующее положение по частоте и влиянию на прогноз. Критическое значение для клинической практики имеет высокая частота острого повреждения миокарда у госпитализированных пациентов с COVID-19. При этом развитие острого коронарного синдрома (ОКС), и в особенности инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, является одним из наиболее мощных предикторов неблагоприятного исхода, многократно увеличивая риск госпитальной летальности. Принципиально важной особенностью, определяющей актуальность настоящего исследования, является качественное изменение патофизиологического профиля острого инфаркта миокарда на фоне COVID-19. Данные ангиографических исследований демонстрируют, что у части пациентов инфаркт миокарда развивается не вследствие классической нестабильности атеросклеротической бляшки, а как проявление вирус-индуцированной коагулопатии с формированием распространенного коронарного тромбоза, нередко многососудистого, на фоне системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Это принципиально меняет традиционные представления о патогенезе, диагностике и лечении ОИМ, требуя пересмотра устоявшихся алгоритмов ведения. Сложившаяся ситуация формирует новую терапевтическую задачу. Ведение коморбидных пациентов с COVID-19-

ассоциированной пневмонией и ОКС требует одновременного решения двух равно приоритетных задач: лечения вирусного поражения легких и экстренного купирования острого повреждения миокарда. При этом клинические решения, включая выбор реперфузионной стратегии и режима антитромботической терапии, должны приниматься строго индивидуально с тщательной оценкой соотношения пользы и риска, что на практике сопряжено со значительными трудностями. Несмотря на беспрецедентный объем публикаций, посвященных COVID-19, целый ряд ключевых вопросов остается недостаточно изученным. До настоящего времени не завершена дискуссия об оптимальной реперфузионной стратегии у пациентов с STEMI и подтвержденной коронавирусной инфекцией. Остаются противоречивыми данные о влиянии комбинированной фармакотерапии (двойная антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты в лечебных и профилактических дозах, глюкокортикостероиды, статины, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы) на ближайшие и отдаленные исходы. Практически отсутствуют исследования, посвященные стратификации риска и персонализации лечения у данной категории больных.

Таким образом, диссертационное исследование Варданяна Аргишти Гагиковича, направленное на комплексный анализ частоты, клинико-ангиографических особенностей, эффективности инструментальных и медикаментозных методов лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией и ОИМ, является своевременным и высоко востребованным. Представленный автором анализ литературы убедительно обосновывает необходимость дальнейшего изучения механизмов кардиоваскулярного повреждения при SARS-CoV-2 и разработки научно обоснованных стратегий терапии, направленных на снижение заболеваемости и смертности в этой крайне сложной клинической когорте.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые установлены и статистически подтверждены ассоциативные связи между выбором конкретных лекарственных средств и исходом лечения у наиболее сложной категории пациентов с сочетанием COVID-19-ассоциированной пневмонии и острого инфаркта миокарда. Автором впервые показано, что фавипиравир достоверно чаще назначался пациентам с благоприятным исходом по сравнению с группой умерших, что обосновывает его приоритетное применение при данной коморбидной патологии. Принципиально новым результатом является выявление неблагоприятного прогностического значения стентов с

сиролимусовым покрытием, что требует индивидуализации подхода к выбору стента. Впервые убедительно показано, что агрессивная кардиопротективная тактика с применением прасургрела, лизиноприла и высоких доз аторвастатина не только безопасна, но и ассоциирована с достоверно более стабильным течением и высокой выживаемостью пациентов. Новизной обладает трактовка высокодозной глюкокортикостероидной и комбинированной антибактериальной терапии не как факторов, ухудшающих прогноз, а как объективных маркеров крайне тяжелого течения и индикаторов неблагоприятного исхода. Автором впервые разработан и верифицирован комплексный прогностический профиль, объединяющий лучевые (КТ-картина двустороннего поражения >50%), респираторные (необходимость инвазивной ИВЛ) и лабораторные показатели (ИЛ-6 >1000 пг/мл, D-димер >5000 нг/мл, коагулопатия). Данный профиль позволяет с высокой точностью выделять пациентов с максимальным тяжелым течением и риском летального исхода на ранних этапах. На основании полученных данных впервые сформулированы научно обоснованные рекомендации по модификации стандартных лечебно-диагностических алгоритмов применительно к данному коморбидному состоянию, включающие: пересмотр тактики стентирования в пользу стентов без сиролимуса; приоритетное назначение фавипиравира; интенсификацию кардиопротективной терапии; мониторинг специфических биомаркеров для своевременной коррекции лечения; внедрение мультидисциплинарного подхода. Совокупность полученных данных позволяет принципиально по-новому рассматривать данное коморбидное состояние — не как сумму двух нозологий, а как качественно иной патологический синдром, требующий особых терапевтических стратегий.

Научно-практическая значимость

Диссертационная работа представляет собой фундаментальное научное исследование, результаты которого имеют определяющее значение как для развития теоретических представлений о коморбидной патологии, так и для совершенствования клинической практики. Теоретическая значимость работы определяется принципиально новым осмыслением патофизиологических взаимодействий между вирус-индуцированным системным воспалением и острым ишемическим повреждением миокарда. Установленные автором корреляции между конкретными терапевтическими агентами и клиническими исходами формируют перспективные направления для дальнейших научных изысканий. В частности, выявленная негативная

прогностическая ассоциация сиролimus-покрытых стентов ставит фундаментальные вопросы о влиянии локальной иммуносупрессии на репаративные процессы в коронарном русле и системный противовирусный ответ. В свою очередь, доказанная протективная роль фавипиравира актуализирует изучение его плейотропных эффектов, потенциально выходящих за пределы этиотропного действия.

Ценным теоретическим вкладом является демонстрация ограниченности класс-специфического подхода к оценке эффективности фармакотерапии. Полученные данные убедительно свидетельствуют о необходимости дифференцированного анализа препаратов внутри одной фармакологической группы, поскольку их эффективность и безопасность у коморбидных пациентов могут существенно различаться. Работа открывает новое научное направление — изучение клинической «сигнатуры назначений» как самостоятельного прогностического фактора. С позиции доказательной медицины, сформулированные выводы служат методологической основой для планирования проспективных рандомизированных исследований. Автором не только определены конкретные направления для будущих РКИ, но и предложены количественные параметры для расчета дизайна исследований, выбора конечных точек и формирования репрезентативных выборок.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений и подтверждается возможностью внедрения ее результатов в лечебный процесс многопрофильных стационаров г. Москвы. Разработанная автором методика оптимизации фармакотерапии у пациентов с сочетанным течением COVID-19-ассоциированной пневмонии и острого инфаркта миокарда используется при выборе персонализированных лечебных стратегий, включая определение приоритетных противовирусных средств, дифференцированный подход к выбору коронарных стентов и интенсификацию кардиопротективных режимов. Сформулированные в диссертации практические рекомендации отличаются высокой степенью готовности к непосредственному использованию в клинической работе кардиологических, терапевтических и реанимационных отделений. Предложенные алгоритмы диагностики и мониторинга, основанные на динамической оценке интегральных прогностических маркеров, позволяют своевременно стратифицировать пациентов по степени риска и оперативно корректировать терапевтическую тактику. Представленные результаты дают практикующему врачу четкие, эмпирически обоснованные ориентиры для принятия решений в клинически сложных ситуациях.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Достоверность полученных результатов диссертационной работы обеспечена методологически корректным дизайном исследования, соответствующим поставленным цели и задачам. Исследование построено как сравнительный ретроспективный когортный анализ — признанный и валидный инструмент изучения клинических исходов в условиях реальной практики. Формирование выборки осуществлено на основании четких, воспроизводимых критериев включения. Верификация диагнозов проведена с использованием современных диагностических стандартов: COVID-19 подтвержден данными ПЦР, характер и объем поражения легких — результатами мультиспиральной компьютерной томографии, острый инфаркт миокарда — критериями Третьего универсального определения (динамика тропонина, электрокардиографические изменения). Применение строгих диагностических алгоритмов позволило сформировать гомогенную и клинически репрезентативную когорту. Объем выборки (83 пациента) представляется достаточным для решения поставленных задач, учитывая узкий профиль изучаемой коморбидной патологии и сложность набора наблюдений. Достигнутые статистически значимые различия по анализируемым параметрам свидетельствуют о достаточной мощности исследования. Исходная сопоставимость групп сравнения («умершие» и «выписанные») по основным демографическим и клиническим характеристикам минимизирует риск систематических ошибок и позволяет с высокой степенью надежности связывать выявленные различия именно с изучаемыми факторами. Качество исходных данных не вызывает сомнений благодаря полноте и детализации первичной медицинской документации, включающей протоколы лечения, результаты инструментальных и лабораторных исследований. Статистическая обработка выполнена с использованием адекватных методов параметрического и непараметрического анализа, выбор которых обоснован характером распределения переменных. Применение критерия Шапиро–Уилка для проверки нормальности распределения, t-критерия Стьюдента для сравнения средних значений, критериев χ^2 и Фишера для анализа категориальных данных соответствует общепринятым стандартам биомедицинской статистики. Уровень значимости зафиксирован на традиционном пороге ($p < 0,05$), все результаты представлены с указанием точных значений p , что обеспечивает прозрачность и воспроизводимость расчетов. Особого внимания заслуживает корректная интерпретация выявленных ассоциаций. Автор проявил необходимую научную осторожность при анализе связей, в

частности в отношении высоких доз дексаметазона и антибиотиков резерва, обоснованно трактуя их не как причину неблагоприятного исхода, а как маркеры исходной тяжести состояния и индикаторы неконтролируемого течения заболевания. Такой подход свидетельствует о зрелости научного мышления и понимании ограничений обсервационных исследований.

Внутренняя согласованность полученных результатов подтверждается взаимодополняемостью клинических, лабораторных и терапевтических данных: объективные маркеры тяжести (обширное двустороннее поражение легких, потребность в инвазивной вентиляции) закономерно коррелируют с интенсификацией терапии и летальными исходами, формируя целостную, непротиворечивую картину. Внешняя валидность исследования подтверждается согласованностью его результатов с данными международных исследований и мета-анализов, что отражено в обширном списке литературы (144 зарубежных источника). Таким образом, диссертационное исследование характеризуется высоким уровнем доказательности, методической строгостью, статистической обоснованностью и непротиворечивостью полученных результатов, что позволяет квалифицировать научные положения, выводы и рекомендации как достоверные и аргументированные.

Общая оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертация и автореферат Варданияна Аргишти Гагиковича выполнены в строгом соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011, предъявляемыми к структуре и оформлению научных квалификационных работ.

Композиционное построение диссертации отвечает классическим канонам научного исследования: работа объемом 155 страниц машинописного текста включает введение, четыре содержательные главы, заключение, выводы, список сокращений и библиографический указатель. Иллюстративный материал представлен 29 таблицами и 9 рисунками, что обеспечивает наглядность и доказательность представленных данных. Библиографический список насчитывает 158 наименований, из которых подавляющее большинство (144) составляют зарубежные публикации последних лет, что свидетельствует о глубокой проработке автором актуального состояния мировой научной мысли по исследуемой проблеме.

Во введении убедительно аргументирована актуальность избранной темы, базирующаяся на объективных статистических данных о высокой частоте кардиоваскулярных осложнений и неблагоприятных исходов при сочетанном течении COVID-19 и острого коронарного синдрома. Четко определены цель

и задачи исследования, корректно сформулированы положения, выносимые на защиту, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава представляет собой систематизированный аналитический обзор современной научной литературы (преимущественно 2019–2024 гг. издания). Автором последовательно рассмотрены эпидемиология и патогенетические механизмы повреждения миокарда при новой коронавирусной инфекции, диагностическая значимость лабораторных маркеров (тропонин, интерлейкин-6), результаты крупных национальных регистров, особенности реперфузионной стратегии в условиях пандемии, специфика нарушений гемостаза и подходы к антитромботической терапии, а также потенциальное влияние различных групп лекарственных средств на прогноз. Проведенный анализ демонстрирует не только осведомленность автора о текущем состоянии проблемы, но и способность выявлять дискуссионные и нерешенные вопросы, что определяет направленность собственного исследования.

Вторая глава содержит детальное описание дизайна, материала и методов исследования. Подробно охарактеризованы критерии формирования сравниваемых когорт, приведены исчерпывающие характеристики использованных клинических, лабораторных (в том числе показатели коагулограммы, D-димер, интерлейкин-6) и инструментальных методов (МСКТ, ЭхоКГ, коронарография). Изложение статистического аппарата свидетельствует о корректном выборе методов параметрического и непараметрического анализа, адекватных поставленным задачам и характеру распределения данных.

Третья глава, посвященная изложению собственных результатов, отличается глубиной проработки и логичностью представления материала. Автором проведен многоаспектный сравнительный анализ клинико-инструментальных характеристик (тяжесть поражения легких, потребность в респираторной поддержке, данные визуализации), лабораторных показателей, спектра и режимов медикаментозной терапии, а также особенностей эндоваскулярных вмешательств с детализацией типов имплантированных стентов. Выявленные различия между группами выживших и умерших пациентов статистически обоснованы, сопровождаются указанием точных значений p и наглядно визуализированы в таблицах и на рисунках.

В четвертой главе представлено развернутое обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными литературы. Автор демонстрирует способность к критической оценке собственных находок, предлагает

патогенетически обоснованные интерпретации ключевых ассоциаций (благоприятное прогностическое значение фавипиравира, прасугрела, лизиноприла, высокодозированного аторвастатина; неблагоприятная ассоциация сиролimus-покрытых стентов, высоких доз дексаметазона и антибиотиков резерва; предикторная значимость IL-6, D-димера, коагулопатических сдвигов). Особого внимания заслуживает взвешенная трактовка автором сложных причинно-следственных отношений, в частности осознанное разграничение факторов, непосредственно влияющих на исход, и маркеров, лишь сигнализирующих о тяжести состояния.

Заключение, выводы и практические рекомендации органично вытекают из содержания работы, сформулированы лаконично, четко и обладают высокой прикладной ценностью для практического здравоохранения.

Автореферат полностью отражает структуру, основное содержание и научные положения диссертации, оформлен в полном соответствии с нормативными требованиями и дает исчерпывающее представление о выполненном исследовании.

Основные научные результаты диссертации представлены в 7 опубликованных научных работах: 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний и возражений нет.

Заключение

Диссертация Варданяна Аргишти Гагиковича на тему: «Эффективность и риски терапии пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у коморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда с различными исходами заболевания в многопрофильном стационаре», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, представляет собой законченный, самостоятельный научно-квалификационный труд. В работе предложено оригинальное решение актуальной научно-практической задачи современной медицины — оптимизации терапевтической тактики у сложной категории коморбидных пациентов с сочетанным течением новой коронавирусной инфекции и острого коронарного синдрома в условиях многопрофильного стационара. Полученные автором результаты обладают несомненной научной ценностью и практической значимостью. Они не только расширяют существующие

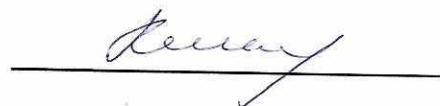
представления о патофизиологических механизмах повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19, но и создают доказательную базу для совершенствования клинических подходов к диагностике, стратификации риска и фармакотерапии у данной категории больных. Разработанные практические рекомендации ориентированы на непосредственное внедрение в работу профильных отделений и имеют потенциал значимо улучшить прогноз у пациентов с указанной коморбидной патологией.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Варданян Аргишти Гагикович заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белая Ольга Леонидовна



«12» 03 2026г.

Подпись профессора Белой О.Л. заверяю
Ученый секретарь, д.м.н., доцент



Раснер П.И.

«12» 03 2026г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский Университет Медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

127006, субъект Российской Федерации, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Тверской, ул. Долгоруковская, д.4, Тел. +7 (495) 609-67-00, e-mail: info@rosunimed.ru