

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Проваторова Сергея Ильича на диссертацию Несовой Анастасии Константиновны на тему «Парадокс «риск-лечение» острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на основе реальных данных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Современные подходы к лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) позволили значительно улучшить клинические исходы основных нозологий в рамках данного синдрома, однако частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий остается высокой, особенно в отдаленном периоде, при этом доля больных ОКСбпST в общей структуре острых коронарных синдромов неуклонно увеличивается. В настоящее время разработанные стратегии инвазивного лечения пациентов с ОКСбпST, представленные действующими клиническими рекомендациями, не сведены к единому консенсусу и вызывают дискуссии относительно их эффективности и применимости в реальной клинической практике. Во многом данные разногласия обусловлены известной гетерогенностью пациентов с ОКСбпST, а также различиями в результатах представленных ранее рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, направленных, главным образом, на определение наиболее оптимальных сроков проведения инвазивной коронароангиографии (иКАГ). С целью определения необходимых сроков реализации иКАГ в условиях выраженной гетерогенности пациентов с ОКСбпST клиническими рекомендациями ранее был предложен механизм стратификации риска развития неблагоприятных ишемических событий, позволяющий выявить группы больных очень высокого, высокого и низкого рисков. По отношению к данным группам предполагается избирать осуществление экстренной (<2 часов), срочной (<24 часов) и селективной инвазивной стратегий соответственно. Однако критерии высокого и очень высокого рисков являются дискуссионными, что касается, в том числе, калькулятора шкалы GRACE, валидированного на более ранней когорте пациентов с использованием устаревших клинико-демографических данных. Кроме того, дефицит научных знаний в настоящее время сформировался в отношении больных ОКСбпST очень высокого риска, поскольку доказательства в пользу выполнения экстренной иКАГ в данной группе риска ограничены (IC), что объясняется, главным образом, недостаточным включением таких пациентов в предыдущие рандомизированные исследования.

Несмотря на существующие пробелы в доказательствах реализации инвазивного лечения в различных группах риска, сохраняющаяся высокая частота неблагоприятных исходов в когорте больных ОКСбпST многими исследователями объясняется наблюдаемым парадоксом «риск-лечение» (ПРЛ). Суть данного

парадокса заключается в несоответствии наблюдаемой степени риска развития неблагоприятных ишемических событий применяемым на практике фармакоинвазивным подходам к лечению. Главной причиной ПРЛ считаются опасения клиницистов в отношении реализации своевременного инвазивного и более интенсивного фармакологического лечения в группах высокого и очень высокого рисков в связи с предполагаемым развитием возможных осложнений. В то время как по отношению к пациентам с ОКСбпST низкого риска, как к более стабильным, зачастую применяются более агрессивные лечебные подходы. Попытки проанализировать роль ПРЛ в развитии неблагоприятных исходов пациентов с ОКСбпST не дали однозначных результатов, и, таким образом, ассоциации ПРЛ с высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий не являются доказанными, что подчеркивает необходимость дополнительного изучения парадокса «риск-лечение» в рамках наблюдательного исследования с позиции реальной клинической практики, особенно в группах пациентов высокого и очень высокого рисков.

Нерешенным вопросом современной неотложной кардиологии также остается определение оптимальной тактики реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпST в случаях выявления многососудистого поражения коронарного русла по данным иКАГ, что по-прежнему требует дополнительных исследований в данной области.

Обозначенные проблемы в диагностике и лечении ОКСбпST обуславливают необходимость дальнейшего накопления научных данных в этой области неотложной кардиологии. Основанная на получении новых знаний модификация существующих подходов к ведению больных ОКСбпST, в том числе с выявлением групп пациентов, получающих наибольшую пользу от проведения иКАГ в экстренном / срочном порядке, позволит персонифицировать необходимость и время инвазивного вмешательства, а также объемы и этапы реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. В совокупности это позволит улучшить исходы заболевания и снизить объем ресурсов, затрачиваемых на лечение таких социально значимых патологий, как инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильная стенокардия.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации

Новизной настоящего исследования является комплексно проведенный анализ данных реальной клинической практики, на основании которого подробно изучены клинический профиль, стратегии инвазивного лечения и их ассоциации с исходами заболевания пациентов с ОКСбпST в зависимости от группы риска развития неблагоприятных ишемических событий. Уровень риска (очень высокий, высокий, низкий) ретроспективно оценивался для каждого включенного в исследование пациента с учетом всех рекомендуемых критериев действующих руководств по ведению больных ОКСбпST, что отличает настоящее исследование от ранее опубликованных.

Впервые в практике современной неотложной кардиологии получены подробные сведения о распространенности парадокса «риск-лечение», который был выявлен в 57% всех случаев ОКСбпST. Наибольшая частота случаев ПРЛ отмечена в группе пациентов низкого риска (72,2%). Авторами впервые описаны 4 различных типа ПРЛ, встречающиеся в реальной клинической практике. Новый подход исследования в виде сопоставления уровня риска с выполненной стратегией инвазивного лечения и последующим развитием неблагоприятных событий в госпитальном и отдаленном периодах впервые позволил продемонстрировать отсутствие связи ПРЛ с ухудшением исходов заболевания в группе очень высокого риска. При этом убедительно показано, что ПРЛ для пациентов высокого риска (отказ от выполнения срочной иКАГ в стационаре) связан с повышением частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Установлено также, что недостаточное применение селективной инвазивной стратегии у больных низкого риска (ПРЛ 4-го типа) ассоциировано с худшими отдалёнными исходами.

Новым знанием, полученным по результатам диссертационного исследования Несовой А.К., является впервые доказанная прогностическая значимость продолжающейся ишемии миокарда (ПИМ) при поступлении в стационар для пациентов с ОКСбпST и эффективность осуществления экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в данной подгруппе больных. Кроме того, на основании полученных результатов определены оптимальные подходы к реваскуляризации миокарда в ситуациях многососудистого поражения коронарных артерий, основанные на определении признаков ПИМ, что является новым возможным алгоритмом принятия клинических решений в лечении пациентов с ОКСбпST.

Достоверность полученных научных данных обоснована достаточным для обеспечения необходимой статистической мощности числом участников исследования, широким спектром проанализированных клинических данных, корректно разработанным дизайном исследования и его соответствием поставленным целям и задачам. Описанные результаты, а также научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на оригинальных фактических данных, полученных в ходе проведения настоящего исследования. Анализ данных проводился с использованием современных методов статистической обработки. Статические методы анализа данных выбирались в четком соответствии правилам их применения.

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

Сформулированные в диссертации Несовой А.К. научные положения, выводы и практические рекомендации представляются обоснованными с учетом того, что количество проанализированных данных было достаточным для решения поставленных задач исследования, при этом для получения научных результатов применены корректные статистические методы обработки данных,

соответствующие современным научным стандартам. Методология исследования выстроена в соответствии с тремя основными гипотезами, выдвинутыми, исходя из детального анализа современной научной русско- и англоязычной литературы, опубликованной по теме диссертационной работы. Три статьи по теме диссертации прошли экспертную оценку и опубликованы в рецензируемых российских и зарубежном журналах, индексирующихся в международных базах Web of Science и Scopus, а также рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Автором получено свидетельство о регистрации базы данных, включающей сведения о клинико-anamnestической и инструментальной характеристике пациентов с ОКСбпST, материалы которой легли в основу настоящего диссертационного анализа. Автор выступала с устными докладами и участвовала в научных дискуссиях на конференциях различного уровня, в сборниках материалов конференций опубликовано 4 тезиса докладов.

Теоретическая и практическая ценность

Теоретическая ценность настоящей работы заключается в выявлении и интерпретации ряда актуальных барьеров в лечении пациентов с ИМбпST и нестабильной стенокардией на основании проведенного комплексного анализа данных реальной клинической практики регионального сосудистого центра. В рамках проведенного исследования подробно изучены характеристики парадокса «риск-лечение». Благодаря оценке влияния ПРЛ на исходы заболевания в каждой отдельно взятой группе риска была продемонстрирована необходимость реализации срочной инвазивной стратегии для пациентов с ОКСбпST высокого риска, что было поставлено под сомнение последними клиническими рекомендациями. Также продемонстрирована целесообразность реализации селективной инвазивной стратегии в современной когорте больных ОКСбпST низкого риска развития неблагоприятных ишемических событий.

Важным практическим выводом диссертации является подтверждение гипотезы о том, что экстренный инвазивный подход наиболее эффективен в группе пациентов с ОКСбпST и признаками ПИМ на момент госпитализации. Для больных данной группы автором убедительно продемонстрировано преимущество выполнения ЧКВ в течение первых 2 часов госпитализации по сравнению со срочным (в течение 2-24 часов) инвазивным вмешательством. Кроме того, значимыми для клинической практики представляются данные о том, что у пациентов очень высокого риска в отсутствие признаков ПИМ более благоприятные исходы наблюдаются при проведении срочной (< 24 часов), но не экстренной (< 2 часов) и КАГ. Обозначенные аспекты важны для оптимизации стратегий ведения пациентов очень высокого риска как группы больных ОКСбпST с выраженным коморбидным статусом и, как правило, более тяжелым течением заболевания, а

также наибольшей частотой развития осложнений и неблагоприятных исходов уже на этапе госпитального лечения.

Важными и новыми с практической точки зрения являются разработанные алгоритмы по определению последовательности реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и наличием или отсутствием признаков продолжающейся ишемии миокарда.

Таким образом, в совокупности полученные данные способствуют повышению эффективности лечения и улучшению прогноза больных ОКСбпST в реальной клинической практике. Результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в клиническую деятельность кардиологических центров, оказывающих неотложную помощь пациентам с ОКСбпST, с целью оптимизации подходов к инвазивному лечению данной категории больных.

Личный вклад автора

Вклад Несовой А.К. в работу заключался в планировании исследования, для чего ей лично проводился подбор и анализ ранее опубликованных работ по похожей тематике. Автор непосредственно участвовала в формулировании основных гипотез, целей и задач диссертационного исследования. Автором произведен широкий анализ данных историй болезни пациентов, поступавших в региональный сосудистый центр в период с 2019 по 2021 год включительно, с последующим отбором пациентов с первичным диагнозом ОКСбпST согласно критериям включения и формированием базы данных, включающей подробные сведения о клинических характеристиках больных. Кроме того, автором проанализированы данные медицинских информационных систем и собрана необходимая информация об отдаленных (трехлетних) исходах заболевания всех включенных в исследование пациентов. Несовой А.К. проведена обработка полученных данных с применением современных статистических методов анализа, описаны полученные научные результаты, а также сформулированы основные положения, выводы и рекомендации. Написание всех глав диссертации выполнено лично автором.

Структура диссертационной работы

Научно-исследовательская работа изложена на 254 страницах печатного текста, иллюстрирована 58 таблицами и 31 рисунком. Структура диссертации классическая. Она включает введение, обзор литературы, разделы с описанием материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, которая использовалась в ходе подготовки диссертации. Список содержит 202 источника, из них 20 российских и 182 зарубежных.

В обзоре литературы представлен качественно выполненный анализ изучаемой темы, продемонстрированы нерешенные проблемы диагностического и лечебного алгоритма и вопросы, касающиеся инвазивного лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, обоснована необходимость проведения настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования, приведена используемая в диссертации терминология, что снижает вероятность некорректной интерпретации данных в ходе ознакомления с текстом диссертации. Приведен перечень анализируемых параметров для каждого включенного в исследование пациента (всего 1200 больных с первичным диагнозом ОКСбпST). Для хранения и статистического анализа клинической информации автором создана и зарегистрирована электронная база данных в виде персонифицированной сводной таблицы. Подробно описаны статистические методы обработки материала, использованные на различных этапах диссертационного исследования.

В главе, посвященной результатам собственного исследования, автор последовательно демонстрирует исследовательский поиск, грамотно описывает полученные результаты в соответствии с поставленными целями и задачами. Приведена блок-схема включения пациентов. Автор характеризует клинический портрет больных ОКСбпST, объемы применяемого в стационаре консервативного и инвазивного лечения, а также исходы заболевания в зависимости от предварительно определенного уровня риска неблагоприятных ишемических событий. Подробно описаны частота реализации ЧКВ, а также состояние коронарного русла у пациентов с иКАГ, завершённой исключительно диагностической процедурой. Дополнительно приведены данные о частоте развития различных осложнений иКАГ и ЧКВ в группах риска.

Основная часть главы «Результаты собственных исследований» последовательно представлена автором в соответствии со сформулированными на основании качественного анализа литературных данных гипотезами. Так, особое внимание в соответствии с первой гипотезой исследования уделено изучению парадокса «риск-лечение», наблюдаемого среди больных ОКСбпST в реальной клинической практике. Наглядно продемонстрированы причины его развития, динамика частоты выявления в течение трех лет, а также ассоциации с развитием неблагоприятных исходов заболевания, оцененные, в том числе, в рамках многофакторного логистического регрессионного анализа в каждой группе риска больных ОКСбпST. В соответствии со второй представленной гипотезой подтверждено предположение о том, что для пациентов с ОКСбпST экстренное инвазивное вмешательство наиболее целесообразно в условиях выявления комбинации критериев, определенных как продолжающаяся ишемия миокарда, в сравнении с использованием изолированных признаков очень высокого риска. Полученный результат представляется крайне важным в контексте оптимизации подходов к лечению пациентов данной категории риска, поскольку они характеризуются неблагоприятным прогнозом уже на этапе стационарного лечения, а научные данные в этой области ограничены. Для проверки третьей гипотезы в группах больных с диагностированным многососудистым поражением коронарного русла автором применен метод псевдорандомизации, позволивший корректно

сопоставить группы с целью последующего определения эффективности объемов реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия признаков ПИМ.

С учетом наблюдательного характера исследования, примененные автором современные статистические методы обработки данных, позволяющие исключить потенциальное влияние конфаундеров на развитие искомых конечных точек, подчеркивают методологическую ценность работы и повышают доверие к полученным результатам.

Дополнительно автором приведены блоки исследования, касающиеся анализа предлагаемых клиническими рекомендациями критериев высокого риска развития неблагоприятных событий в аспекте вероятности выявления показаний к реваскуляризации миокарда, а также частоты диагностики острой окклюзии коронарной артерии по данным иКАГ в общей когорте пациентов с ОКСбпST. Данные разделы дополняют и уточняют общую картину проведенного исследования.

В главе «Обсуждение» автор последовательно характеризует полученные результаты, сопоставляя их с данными отечественных и зарубежных исследователей. Этот раздел освещен отчетливо и ёмко. Подробно представлены возможные объяснения полученных различий по сравнению с ранее опубликованными работами. Выводы диссертационной работы сформулированы четко, грамотно и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации составлены содержательно. В качестве суммированного представления полученных результатов диссертационного исследования автором приведены алгоритмы реализации стратегий инвазивного лечения ОКСбпST, уточненные для пациентов очень высокого риска, а также имеющих многососудистое поражение коронарных артерий.

Диссертационная работа соответствует пунктам 3, 6, 13 и 14 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология (медицинской науки). По объему материала, оформлению работы и изложению диссертационная работа соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автореферат отражает содержание диссертации в полном объеме, в нем представлены цель и задачи исследования, сформулированы положения, выдвигаемые на защиту, приведены основные результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации. По материалу исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи, которые отражают основные результаты, полученные в процессе диссертационного исследования.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако имеется несколько вопросов для обсуждения, которые подчеркивают интерес к этой работе:

1. У пациентов, включенных в исследование с ОКС без подъема сегмента ST в 31% случаев не было выявлено гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий, причем это относилось и к группе больных очень высокого риска. По данным аналогичных исследований, частота выявления гемодинамически незначимого поражения коронарных артерий обычно не превышает 20%. С чем можно связать столь невысокую частоту выявления гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий?

2. В 12% случаев отсутствие реваскуляризации у пациентов с ОКС было связано с многососудистым коронарным поражением, причем у пациентов очень высокого риска многососудистое поражение как причина отказа от ЧКВ было указано в 15% случаев. Насколько обоснованным у таких пациентов был отказ от проведения неполной реваскуляризации с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии?

3. Повторная реваскуляризация заявлена у 184 пациентов. Сроки проведения повторного вмешательства не рассматриваются. Это было повторное вмешательство или этапная реваскуляризация у пациентов, перенесших неполную реваскуляризацию?

4. В 2021 г отмечено нарастание частоты парадокса «риск-лечение». Насколько это могло быть связано с распространением эпидемии COVID-19?

Заключение

Диссертация Несовой Анастасии Константиновны на тему «Парадокс «риск-лечение» острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на основе реальных данных» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для кардиологии задача – оптимизация подходов к инвазивному лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости диссертационная

работа Несовой А.К. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Несова Анастасия Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Главный научный сотрудник
лаборатории совершенствования
оказания медицинской помощи
пациентам с ишемической болезнью
сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Проваторов Сергей Ильич

Подпись официального оппонента,
д.м.н. Проваторова С.И. заверяю.
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

МП

Дата: « 7 » нояб 2025 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А, телефон: +7 (495) 414 60 32, e-mail: info@cardioweb.ru, web-сайт: <https://www.cardio.ru/>.