

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Константиновой Екатерины Владимировны 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

Диссертационная работа Несовой А.К. посвящена изучению стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) различных групп риска в реальной клинической практике.

Абсолютное и относительное количество больных ОКСбпST неуклонно возрастает последние годы. Несмотря на широкое внедрение в практику инвазивных стратегий и применение современных лекарственных средств, показатели госпитальной и, особенно, отдаленной летальности при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) остаются примерно на одном уровне.

Такие тенденции возможно связаны с тем, что пациенты с ОКСбпST представляют собой гетерогенную когорту больных, что может влиять на выработку оптимального решения в диагностике и лечения в каждом конкретном случае, а также объяснять неэффективность стандартного подхода к срокам осуществления инвазивной коронароангиографии (иКАГ) и определению объемов реваскуляризации миокарда. В связи с этим, изучение вопросов объемов и сроков инвазивного лечения пациентов с ОКСбпST и их ассоциаций с исходами заболевания является актуальным направлением, которое может способствовать совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам.

Современные клинические руководства по диагностике и лечению ОКСбпST рекомендуют проведение стратификации риска неблагоприятных ишемических событий у всех поступающих в стационар пациентов с данным синдромом. При этом, многие наблюдательные исследования отмечают наличие в когорте пациентов с ОКСбпST парадокса «риск-лечение» (ПРЛ) – ситуаций, в рамках которых уровень риска неблагоприятных ишемических событий не соответствует рекомендуемым клиническими руководствами подходам к лечению. В результате пациенты с высоким или очень высоким риском могут недополучить должный объем инвазивного или консервативного лечения в необходимые сроки, в то время как по отношению к больным низкого риска на практике применяются более агрессивные подходы. Вероятно, именно парадоксом «риск-лечение» зачастую объясняется неуспех лечения данной когорты больных и сохраняющаяся высокая частота развития неблагоприятных событий – преимущественно – в отдаленном периоде. Тем не менее, ряд ранее проведенных исследований не выявил взаимосвязи между наличием ПРЛ и развитием неблагоприятных исходов ОКСбпST. При этом в большинстве исследований, посвященных изучению ПРЛ, для стратификации

уровня риска развития неблагоприятных ишемических событий использовалась исключительно шкала GRACE, в то время как другие критерии высокого / очень высокого риска учтены не были. Изучение распространенности ПРЛ и его влияния на исходы заболевания пациентов с ОКСбпСТ в различных группах риска развития неблагоприятных событий, определенных с учетом всех установленных действующим руководствами критериев, с позиции оценки реальной клинической практики представляется крайне актуальным на сегодняшний день. Такой подход позволит создать основу для поиска путей усовершенствования стратегий ведения пациентов.

Таким образом, в свете множества сохраняющихся нерешенных вопросов, связанных с подходами к ведению пациентов с ОКСбпСТ, анализ данных реальной клинической практики, охватывающий различные аспекты диагностики и лечения данной когорты больных с фокусом на изучение парадокса «риск-лечение», представляется крайне актуальным на сегодняшний день как для развития медицинской науки, так и для практической неотложной кардиологии.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации

В диссертационном исследовании Несовой А.К. полученные данные представлены в соответствии со сформулированными научными гипотезами исследования.

Впервые получены данные о частоте встречаемости и причинах ПРЛ в когорте пациентов с ОКСбпСТ и о взаимосвязи ПРЛ с исходами заболевания в каждой из групп риска. Впервые продемонстрированы негативные ассоциации ПРЛ с исходами пациентов высокого риска, определённого с учетом современных критериев (верифицированный ИМбпСТ, динамические изменения комплекса ST-T на электрокардиограмме, показатель шкалы GRACE >140 баллов, или >3%). Кроме того, впервые выявлена связь между недостаточным применением селективной инвазивной стратегии и увеличением вероятности развития неблагоприятных исходов пациентов низкого риска.

Впервые показано, что проведение экстренной иКАГ с намерением выполнить одномоментное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) наиболее обоснованно в условиях продолжающейся на момент поступления в стационар ишемии миокарда, поскольку такой подход снижает частоту развития госпитальных и отдаленных неблагоприятных событий в группе пациентов очень высокого риска. Впервые показано, что при многососудистом поражении коронарного русла и наличии у пациента признаков продолжающейся ишемии миокарда предпочтительно поэтапное достижение полной реваскуляризации (с первоначальным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии); в отсутствие признаков продолжающейся ишемии миокарда – одномоментная полная реваскуляризация миокарда доступным (хирургическим / эндоваскулярным) методом.

Достоверность полученных результатов Несовой А.К. подтверждается высоким методическим уровнем проведенной работы. Выдвинутые гипотезы исследования сформулированы на основании детально проведенного анализа современных литературных данных. Сформированная выборка достаточна для решения поставленных задач исследования. Для каждого включенного в исследование пациента проанализирован широкий профиль клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также подробно изучены исходы заболевания, включая длительный (3 года) отдаленный период.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Несовой А.К. подтверждается корректно поставленными целью и задачами исследования, соответствием дизайна задачам исследования, большим объемом проанализированного клинического материала, адекватным подбором статистических методов, использованных с целью анализа данных.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Автор в достаточном объеме опубликовала результаты диссертационного исследования: всего 8 работ, включая 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, относящихся к категории К1, 4 тезиса в сборниках материалов российских и международных конференций, получено одно свидетельство о регистрации базы данных.

Теоретическая и практическая ценность

Теоретическая ценность проведенной работы заключается в подробном анализе клинических характеристик пациентов с ОКСбпСТ каждой из групп риска развития неблагоприятных ишемических событий (очень высокий, высокий, низкий), определенных с учетом всех установленных действующими руководствами критериев. Теоретическую и практическую ценность представляют полученные данные о частоте встречаемости, типах и причинах ПРЛ в реальной клинической практике, а также его ассоциациях с госпитальными и отдаленными исходами больных ОКСбпСТ очень высокого, высокого и низкого рисков. Результаты Несовой А.К. подтверждают гипотезу о том, что ПРЛ негативно ассоциируются с исходами заболевания пациентов высокого риска, а также низкого риска в случаях применения по отношению к таким больным исключительно консервативной тактики ведения. Полученные результаты подтверждают необходимость выполнения срочной (<24 часов) иКАГ для пациентов высокого риска, а также селективной инвазивной стратегии для группы больных низкого риска. В группе пациентов очень высокого риска не было выявлено достоверных взаимосвязей между ПРЛ и развитием

неблагоприятных исходов заболевания. Данный результат инициировал поиск более селективной группы пациентов с ОКСбпST, потенциально получающих наибольшую пользу от проведения экстренной (<2 часов) иКАГ. Результаты Несовой А.К. показали, что продолжающаяся ишемия миокарда, подразумевающая наличие комбинации критериев в виде сочетания рецидивирующей / рефрактерной боли за грудиной и/или одышки как минимум с одним из других признаков очень высокого риска, определяет необходимость проведения немедленной (<2 часов) иКАГ с намерением выполнить ЧКВ.

Практическая ценность настоящей работы заключается в сформулированных на основании полученных результатов алгоритмах принятия клинических решений относительно стратегий инвазивного лечения у пациентов с ОКСбпST каждой из групп риска развития неблагоприятных ишемических событий. В предложенных алгоритмах особое внимание акцентировано на определении сроков инвазивного вмешательства у пациентов очень высокого риска, а также объемов реваскуляризации миокарда у больных с многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от наличия критериев ПИМ. Сформулированные автором алгоритмы представляют важную ценность для практической кардиологии, и могут быть использованы врачами-кардиологами, врачами-рентгенохирургами, врачами-кардиохирургами в рутинной клинической практике для оптимизации лечения и улучшения исходов заболевания пациентов с ОКСбпST.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в разработке дизайна исследования, а также формулировке основных научных гипотез, проводила анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, проводила набор пациентов с формированием базы данных, статистическую обработку результатов, формулировала выводы, основные положения и практические рекомендации. Кроме того, автор выступала с докладами для представления результатов исследования на российских конференциях, а также конференциях с международным участием.

Структура диссертационной работы

По объему материала, оформлению работы и изложению диссертационная работа Несовой А.К. полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертационная работа изложена на 254 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 202 источника, из них 20 – отечественных и 182 – зарубежных. Работа содержит 58 таблиц и 31 рисунок.

Во введении диссертант подчеркивает актуальность и научную новизну работы. Представлены 3 основные научные гипотезы исследования. Цель исследования имеет четкую формулировку, задачи соответствуют поставленной цели.

Глава 1 "Обзор литературы" дает самое современное представление об имеющихся данных в отношении современных проблем лечения пациентов с ОКСбпST. Обобщены имеющиеся в настоящее время в научной литературе сведения о ПРЛ у пациентов с ОКСбпST и об его влиянии на исходы заболевания. Подробно освещены аспекты, связанные с имеющимися данными относительно оптимальных способов реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарного русла. Материал изложен структурировано и выделены вопросы, требующие изучения.

В главе 2 "Материалы и методы" подробно описаны критерии включения и невключения, анализируемые конечные точки, характеристика параметров, включенных в базу данных для каждого из пациентов. Описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, применяемые в ходе госпитализации в стационаре, а также подробно охарактеризованы методы статистической обработки, использованные в рамках анализа и интерпретации полученных данных.

В главе 3 "Результаты" представлены результаты наблюдательного исследования, характеризующие реальную клиническую практику регионального сосудистого центра в отношении ведения пациентов с ОКСбпST. Приведена подробная схема отбора пациентов для включения в настоящее исследование, охарактеризован клинический профиль пациентов очень высокого, высокого и низкого рисков, а также достижение заранее обозначенных конечных точек в каждой из данных групп. Описаны пациенты с неподтвержденным диагнозом ОКСбпST и исходы их заболевания. Подробно изучены ассоциации парадокса «риск-лечение», определенного как несоответствие уровня риска развития неблагоприятных ишемических событий и рекомендованных инвазивных стратегий, с частотой неблагоприятных исходов заболевания в зависимости от группы риска. Автором выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных параметров, потенциально связанных с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в стационаре и в отдаленном периоде в каждой из групп риска в отдельности. Дополнительно проведено сравнение исходов заболевания в зависимости от сроков реализации не только иКАГ, но и ЧКВ для пациентов очень высокого и высокого рисков. Подробно изучено влияние ПРЛ и ЧКВ, выполненного позднее 2-х часов, на исходы заболевания пациентов с признаками продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар с применением метода псевдорандомизации (Propensity Score Matching) для формирования статистически однородных групп. Приведена подробная характеристика выявляемых в ходе иКАГ изменений коронарного русла у пациентов высокого риска в зависимости от наличия изолированных критериев либо их комбинации. Автором изучена распространенность острой окклюзии коронарных артерий в рамках ОКСбпST и продемонстрированы различия в исходах заболевания таких больных в зависимости от сроков реализации ЧКВ. Кроме того, изучены исходы заболевания пациентов с многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от объемов

проведенной реваскуляризации, в том числе в условиях продолжающейся ишемии миокарда.

В главе 4 "Обсуждение полученных результатов" суммированы отличия методологии настоящей работы и ранее проведенных исследований, выполнено подробное последовательное сопоставление полученных результатов с результатами других авторов. Представлены рассуждения, включающие предполагаемые объяснения ряда продемонстрированных в полученных результатах различий. Ключевые результаты проведенного исследования суммированы в виде алгоритмов принятия клинических решений в группе очень высокого риска, а также для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно.

Диссертация написана грамотным языком, четко, последовательно, оформлена соответствующим образом.

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.20. Кардиология (медицинской науки), а именно пунктам:

3 п. – Заболевания коронарных артерий сердца.

6 п. – Атеросклероз.

13 п. – Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

14 п. – Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Содержание диссертации полноценно представлено в автореферате.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Количество сделанных в результате работы выводов представляется несколько избыточным и, возможно, некоторые выводы можно было бы объединить. Замечание к диссертации носит редакционный характер и не влияет на общую положительную оценку работы.

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 на основании выполненных автором исследований решена научная и практическая задача кардиологии, касающаяся повышения эффективности применяемых стратегий инвазивного лечения и реваскуляризации миокарда пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

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 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 №

650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор диссертационной работы, Несова Анастасия Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Института клинической медицины, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации Института непрерывного образования и профессионального развития, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), доктор медицинских наук, доцент

Константинова Екатерина
Владимировна

Подпись официального оппонента, д.м.н., доцента Константиновой Е.В. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский
Университет)

кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

Дата: « 07 » 11 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" России (Пироговский Университет), г. Москва. Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6, телефон: +7 (495) 434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru, web-сайт: <https://rsmu.ru/>