

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук Яковлева Алексея Николаевича на диссертацию Абраменко Елены Евгеньевны на тему «Значение стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST», 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

Болевой синдром в грудной клетке, согласно мировой статистике, является второй по значимости среди наиболее распространенных причин обращения за экстренной медицинской помощью, а острый коронарный синдром (ОКС) – четвертый по частоте рабочий диагноз экстренных госпитализаций. Значительную часть среди госпитализируемых в стационары с представлением об ОКС составляют пациенты без патогномичных признаков окклюзии коронарной артерии или острой ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ). Вариабельность клинических проявлений и высокие риски жизнеугрожающих осложнений при ОКС способствуют клинической гипердиагностике на первых этапах оказания помощи. Подходы к определению тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом (прежде всего, решение о выполнении инвазивной коронароангиографии) при отсутствии подъема сегмента ST электрокардиограммы, высокоспецифичного ЭКГ-признака острой коронарной окклюзии, основаны на клинической стратификации рисков, фактически – выявлении острого повреждения миокарда или высокой вероятности наличия обструктивного поражения коронарных артерий.

Пациенты низкого риска, то есть стабильные пациенты без доказанной связи симптомов с острой ишемией миокарда, составляют значимую долю госпитализированных с ОКС. Эта категория пациентов российских стационаров остается не только одной из самых многочисленных, но и наиболее гетерогенной среди всех госпитализированных с диагнозом острого коронарного синдрома. У части пациентов данной когорты имеется обструктивное поражение коронарного русла, связанное с высоким риском развития неблагоприятных событий, в то же время у многих поражение коронарного русла отсутствует или имеются иные заболевания, иногда определяющие прямые противопоказания к использованию препаратов, рекомендованных для консервативного лечения ОКС, например, антитромботической терапии. Несмотря на то, что стратификация рисков, дифференциальная диагностика и выбор тактики лечения в группе ОКС

низкого риска требуют привлечения значительных ресурсов со стороны специализированных медицинских учреждений, вопросы выбора оптимальной тактики в этой группе остаются, фактически, недостаточно изученными. Актуальные международные клинические рекомендации не содержат строгих критериев и алгоритмов, оставляя решения о методах обследования и выборе тактики за практическим врачом. Это определяет существенные различия в подходах между медицинскими учреждениями, наглядно проявляющиеся в доле выполненных пациентам с ОКС коронароангиографий, при которых не было выявлено обструктивного поражения коронарного русла: в реальной практике эта доля может варьировать, отличаясь в три и более раза (от 15-20% до 60% и более). Необоснованное проведение ангиографических исследований приводит к существенным дополнительным затратам. Исключение значимых поражений коронарного русла с помощью доступных и информативных неинвазивных тестов может существенно снизить объем ненужной инвазивной диагностики и эффективнее использовать ресурсы системы здравоохранения.

При этом выбор методов дополнительных методов обследования у пациентов с ОКС низкого риска фактически осуществляется по решению врача, и наиболее информативные методы исследований, несмотря на различия между ними, занимают равные позиции в клинических рекомендациях.

Иными словами, сложившаяся на сегодняшний день ситуация с выбором оптимальной стратегии обследования и определения дальнейшей тактики фактически свидетельствует об отсутствии простых решений и строгих алгоритмов и остаётся областью, где ведущие международные руководства апеллируют не столько к доказательной базе на основе исследований, сколько к индивидуальным компетенциям и опыту практикующих специалистов, ориентируя их на персонифицированные решения.

Это определяет и научную, и практическую ценность рецензируемой работы, сфокусированной на выборе первоначального метода неинвазивного обследования в группе пациентов с ОКС низкого риска без ранее диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС) и оценке роли стресс-эхокардиографического исследования с использованием горизонтального велоэргометра в обследовании данной когорты пациентов.

Стресс-эхокардиография в ряду возможных методов обследования пациентов с ОКС низкого риска выделяется оперативностью получения результата, отсутствием лучевой нагрузки, отсутствием необходимости проведения предварительной подготовки. Тест с физической нагрузкой является физиологичным для пациента. Продемонстрирована хорошая

сопоставимость результатов стресс-эхокардиографии с инвазивной функциональной оценкой гемодинамической значимости стенозов посредством измерения фракционного резерва кровотока, то есть возможность оценки не только факта наличия обструктивного поражения коронарного русла, но и его функциональной значимости. Несмотря на это, опыт применения метода стресс-эхокардиографии при остром коронарном синдроме ограничен небольшим количеством зарубежных публикаций.

В настоящем научном исследовании не только решены задачи описания характеристик российской когорты пациентов с ОКС без ранее установленной ИБС, стратифицированных, согласно актуальным рекомендациям, в группу низкого риска, но, в тщательно спланированном исследовании определены возможности, преимущества и ограничения функциональной оценки ишемии методом стресс-эхокардиографии, результаты использования модифицированного протокола исследования, проанализированы результаты применения данного метода в условиях повседневной клинической практики регионального сосудистого центра.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации

Новым результатом, полученным в ходе диссертационного исследования Абраменко Е.Е., стало определение возможности использования для отбора пациентов для выполнения стресс-эхокардиографии как предпочтительного метода диагностики порогового уровня индекса атерогенности периферической крови, равного 4,0 и выше, как маркера высокой вероятности получения положительного результата теста по критерию нарушенной локальной сократимости миокарда.

Показано, что чаще, чем нарушения локальной сократимости, встречающаяся структуре результатов стресс-теста изолированная депрессия сегмента ST ≥ 1 мм характеризуется низкими специфичностью и положительным предсказательным значением для выявления гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных артерий.

По результатам кластерного анализа, относящегося к категории методов машинного обучения, впервые описаны четыре типа неишемического ответа на нагрузку, не ассоциированных с обструктивным коронарным атеросклерозом, но имеющих возможное влияние на отдаленный прогноз пациентов за рамками однолетнего наблюдения.

Достоверность результатов исследования определяется строгим дизайном, тщательным выбором критериев включения и невключения и в целом высоким методологическим уровнем выполнения работы.

Использованное оборудование, программное обеспечение, реализованные методы статистического анализа в полной мере соответствуют современным требованиям к организации и проведению подобных исследований. Соблюдены все необходимые требования к этической экспертизе исследования, информированному согласию на участие и обеспечению безопасности испытуемых. Число участников исследования было достаточным для обеспечения необходимой статистической мощности исследования и позволяет на основе проведённого анализа сформулировать обоснованные выводы.

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

Сформулированные в диссертации Абраменко Е.Е. научные положения, выводы и рекомендации в достаточной степени обоснованы с учетом корректной методологии проведения исследования и достаточного числа наблюдений для решения поставленных задач исследования. Сравнительный анализ с результатами опубликованных исследований аналогичной тематики продемонстрировал сопоставимость результатов оценки безопасности метода стресс-эхокардиографии в когорте пациентов с ОКС низкого риска и точности прогнозирования рисков неблагоприятных событий в течение одного года проспективного наблюдения.

Данные, собранные в ходе исследования, зарегистрированы в качестве базы данных результатов стресс-эхокардиографии в алгоритме диагностики пациентов с острым коронарным синдромом.

Результаты исследования широко представлены в виде устных научных докладов и обсуждены в дискуссиях на общероссийских и международных конференциях, опубликованы в виде 7 тезисов докладов в сборниках материалов конференций, а также в виде трёх статей по теме диссертации, прошедших экспертную оценку и опубликованных в рецензируемых российских и зарубежном журналах, индексирующихся в международных базах Web of Science и Scopus, и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Теоретическая и практическая ценность

Полученные в исследовании результаты расширяют и дополняют существующие представления о клинико-лабораторных характеристиках, структурно-функциональном состоянии сердца и анатомических характеристиках магистральных коронарных артерий в российской когорте пациентов с ОКСбпСТ низкого риска неблагоприятных ишемических событий без ранее верифицированной ишемической болезни сердца.

Результаты проведенной в работе оценки гипотезы о преимуществе использования стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода диагностики при ОКС низкого риска продемонстрировали положительные эффекты использования исследованной стратегии диагностики в виде снижения частоты выполнения инвазивной коронароангиографии без последующей реваскуляризации на основании высокой отрицательной предсказательной ценности стресс-ЭхоКГ для выявления стенозов $\geq 70\%$, а также высокую точность метода для прогнозирования выживаемости пациентов без неблагоприятных событий в течение 1 года наблюдения.

В работе получены новые знания о гетерогенности когорты пациентов с ОКСбпСТ низкого риска неблагоприятных ишемических событий по показателям сывороточного уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и индексу атерогенности, которые могут использоваться при интерпретации результатов лабораторных тестов в ходе стратификации риска и принятия решения о дальнейшей тактике.

Новыми и важными с практической точки зрения являются данные о том, что оценка липидного профиля в ходе первичного обследования пациентов с ОКС может дать дополнительную возможность определения оптимального диагностического алгоритма при ОКСбпСТ низкого риска у пациентов без ранее верифицированной ИБС.

Личный вклад автора

Вклад Абраменко Е.Е. в работу заключался в планировании и формировании дизайна исследования, для чего ей лично проводился поиск и анализ ранее опубликованных работ похожей тематики. Автор непосредственно участвовала во включении пациентов в исследование, в течение всего периода набора пациентов в исследование (с 2022 по 2024 годы) осуществляла оперативный мониторинг госпитализации в отделение неотложной кардиологии, оценку соответствия пациентов критериям включения в исследование, осуществляла ретроспективный анализ медицинской документации и отбор пациентов на основании анализа записей

журнала регистрации пациентов на стресс-эхокардиографию за период с 2020 по 2022 годы. В качестве врача функциональной диагностики автор принимала непосредственное участие в проведении стресс-тестов и формировании протоколов и заключений по результатам исследований. По результатам обследования и проспективного наблюдения включённых в исследование пациентов автор сформировала базу данных. На основании предварительной оценки данных автор самостоятельно определила ключевые направления и план статистического анализа, провела статистическую обработку данных, определила наиболее значимые результаты и осуществила их интерпретацию, сформулировала выводы и практические рекомендации.

Структура диссертационной работы

Научно-квалификационная работа изложена на 151 странице печатного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 17 рисунками. Диссертация имеет стандартную структуру и включает введение, обзор литературы, разделы с описанием материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и список литературы, которая использовалась при подготовке диссертации. Список литературы содержит 127 источников, из них 27 российских и 100 зарубежных.

В обзоре литературы представлен анализ изучаемой темы на основании опубликованных данных, отражающий современные представления по вопросам стратегии обследования пациентов с ОКС группы низкого риска, определены нерешенные проблемы диагностического алгоритма и вопросы, касающиеся прогноза пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, обоснована актуальность и значимость проведения настоящего исследования.

В главе «Материал и методы» подробно представлен дизайн исследования, иллюстрированный диаграммами, включая схему CONSORT, описан их клинический и лабораторно-инструментальный профиль включённых в исследование пациентов. Перечислены ультразвуковые показатели, которые использовались в работе, для всех расчетных показателей приведены формулы.

В главе описания результатов исследования автор последовательно представляет процесс анализа полученных данных, корректно и детально описывает результаты, отмечая, в том числе, ограничения исследования. Проработанный дизайн и подробное описание полученных результатов

подчеркивают методологическую ценность работы. Использование для обработки полученных при проведении расширенного протокола стресс-эхокардиографического исследования результатов методов кластерного анализа позволили выделить фенотипические группы пациентов с различным ответом на нагрузочный тест. Каждый фенотип характеризуется уникальным и однородным сочетанием признаков, включая состояние коронарного русла, что позволяет продемонстрировать диагностическую и прогностическую значимость его определения. Подробно описаны результаты оценки в повседневной клинической практике использования стресс-эхокардиографии в качестве первичного метода диагностики при остром коронарном синдроме низкого риска в сравнении с применением в качестве стартового метода неинвазивной коронарной ангиографии с оценкой наиболее значимых клинических событий, длительности госпитализации, суммарной лучевой нагрузки, числа дополнительных диагностических процедур. Важным результатом работы является обоснование уточнений к диагностическому алгоритму при остром коронарном синдроме низкого риска для пациентов без ранее установленной ИБС, определяющих выбор стартового функционального или анатомического обследования.

В главе «Обсуждение» автор проводит сравнительный анализ полученных результатов с опубликованными данными зарубежных и отечественных исследователей, детализируя позиции, нашедшие подтверждение в других исследованиях и обобщая выводы в контексте известных публикаций по исследуемой проблеме. Данный раздел написан логично и подробно, что позволяет подчеркнуть достоверность и ценность полученных результатов, значимость и новизну отдельных позиций.

Выводы диссертационной работы сформулированы четко, корректно и полно, соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации составлены содержательно и могут в представленном виде непосредственно использоваться в клинической работе для определения плана обследования и принятия решений о тактике лечения в когорте пациентов с ОКС низкого риска с учётом критериев отбора пациентов в исследование.

В целом следует отметить лаконичность и логику изложения материала в представленной диссертационной работе, а также высокое качество научного анализа сложных для интерпретации данных.

Диссертационная работа соответствует пунктам 3, 6 и 13 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология (медицинской науки). По объему материала, оформлению работы и изложению диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям ВАК, 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 11 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. При формировании дизайна исследования сформулированы строгие критерии включения. Какие подходы использовались для их определения и обоснования?

2. Можно ли, по результатам выполненного исследования, говорить о преимуществах использования предложенного расширенного протокола стресс-эхокардиографического исследования у пациентов с острым коронарным синдромом низкого риска?

Заключение

Диссертация Абраменко Елены Евгеньевны на тему «Значение стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для кардиологии задача - оценена роль стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в алгоритме ведения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска без ранее верифицированной ИБС.

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

диссертационная работа Абраменко Е.Е. 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, Абраменко Елена Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Начальник службы по развитию
регионального здравоохранения
Управления по реализации
федеральных проектов,
заведующий НИЛ технологий
прогнозирования рисков
развития сердечно-сосудистых
осложнений НЦМУ «Центр
персонализированной
медицины» ФГБУ «НМИЦ им.
В.А. Алмазова» Минздрава
России, кандидат медицинских
наук

Яковлев
Алексей Николаевич

Подпись официального
оппонента, к.м.н. Яковлева А.Н.
заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России



Недошивин
Александр Олегович

Дата: «28» 08 2025 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, телефон: +7 (812) 702-37-30, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru, web-сайт: <http://www.almazovcentre.ru/>.