

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента Печериной Тамары Борзалиевны на диссертацию Циванюка Михаила Михайловича на тему «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология (медицинские науки)

### **Актуальность темы выполненной работы**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения в большинстве стран мира и является глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на то, что за последнее десятилетие достижения современной медицины позволили снизить заболеваемость ишемической болезнью сердца, ее вклад в структуру смертности населения от болезней системы кровообращения остается высоким и составляет около 50%. Нередко дебютом ишемической болезни сердца является острый коронарный синдром. В России ежегодно фиксируется более 500 тыс. случаев острого коронарного синдрома, из которых на долю инфаркта миокарда приходится 36%, а на нестабильную стенокардию – 64%. По данным современной научной литературы в последние годы все чаще фиксируются случаи необструктивного поражения коронарных артерий среди пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST), кому выполнялась инвазивная коронарография. Для ОКСбпST, в отличие от ИМпST, нет четких объединяющих критериев эффективности лечения в связи с неоднородностью группы, хотя реваскуляризация миокарда и в этой группе больных ОКС достигает в сумме 60–75% (коронарное шунтирование/ЧКВ– 8–12%/50–60%).

В настоящее время нет общепринятых методик прогнозирования анатомического статуса коронарного русла до выполнения инвазивной процедуры. Кроме этого, существует малое количество научных исследований по этому вопросу.

В связи с вышеизложенным актуальность темы выполненной работы не вызывает сомнений.

## Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации

Результаты, научные положения, выводы и рекомендации, полученные Циванюком М.М. в ходе работы, обладают необходимой научной новизной, очевидной научной и практической ценностью.

Достоверность представленных результатов подтверждена не только достаточным объемом выборки, современными методами медицинской статистики, но и применением методов машинного обучения. Современные методы исследования, достаточное количество клинического материала и систематический подход к анализу данных обеспечивают достоверность результатов представленной работы.

Впервые создана база данных российской когорты пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

В исследовании впервые был разработан многоступенчатый алгоритм для оценки предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей больных с острым коронарным синдромом для оценки предтестовой вероятности обструктивных поражений коронарного русла.

Впервые оценен предиктивный потенциал факторов кардиометаболического риска, по результатам которого был верифицирован комплекс показателей с высокой прогностической ценностью обструктивного поражения коронарных артерий.

Впервые выполнена оценка прогностических свойств эхокардиографических показателей, по результатам которой выделены наиболее значимые предикторы обструктивного атеросклероза коронарного русла: глобальная продольная систолическая деформация и фракция выброса левого желудочка.

Впервые проведена оценка предиктивного потенциала клинического анализа крови и соотношений его показателей с липидным профилем в прогнозировании обструктивных поражений коронарного русла.

Впервые был продемонстрирован предиктивный потенциал доступных в рутинной клинической практике лабораторных данных: было показано, что прогностическая ценность комбинированных индексов, выраженных соотношениями показателей клинического анализа крови, липидных показателей и

их сочетанием, превосходит прогностическую ценность отдельных показателей клинического анализа крови и липидного спектра.

Впервые на основе анализа клинических и функциональных показателей больных с острым коронарным синдромом разработана прогностическая модель на основе многофакторной логистической регрессии, которая обладала лучшими прогностическими свойствами (площадь под ROC-кривой – 0,85) по сравнению с алгоритмами, включающими отдельные факторы кардиометаболического риска, эхокардиографии, клинического анализа крови и их соотношений с индикаторами липидного спектра.

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

Основные положения данной диссертационной работы были обоснованы тщательно разработанным дизайном исследования. Степень обоснованности и достоверности результатов обусловлена высоким методическим уровнем работы с большим объемом клинического материала, который включал конституционально-антропометрические и лабораторно-инструментальные показатели. Цели исследования сформулированы ясно, задачи конкретны и вытекают из поставленной цели. Дизайн исследования спланирован корректно. Использование классической статистической обработки полученных данных и современных методов машинного обучения делает результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и достоверными с точки зрения доказательной медицины. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Циванюка М.М., вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и являются решением поставленных задач.

#### **Достоверность новизны научных положений, выводов и рекомендаций исследования**

Четко спланированный дизайн и методология исследования достаточны для достижения цели и поставленных задач. В исследовании использованы современные методы исследования, включая использование данных эхокардиографии, выполненных с оценкой деформации миокарда по методике

«Strain». Диссертация выполнена на достаточном материале, общее число обследованных лиц составило 600 человек в возрасте от 30 до 80 лет.

Для статистического обработки данных применялись современные методы статистического анализа. Дизайн исследования, методология и методы полностью отвечают поставленным целям и задачам, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным работникам. Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на российских и международных конгрессах и конференциях. Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-37-90081 от 28.08.2020 г., тема проекта «Методы машинного обучения в предтестовой диагностике обструктивных и необструктивных поражений коронарных артерий», победитель конкурса на лучшие проекты фундаментальных научных исследований, выполняемые молодыми учеными, обучающимися в аспирантуре («Аспиранты»). По теме диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, из них - 10 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук, которые в полном объеме отражают основные результаты диссертации. Автор в ходе выполнения научной работы получил результаты, обладающие актуальностью, научной и практической значимостью, что позволило представить их перед научной общественностью и подтвердило их достоверность и обоснованность. Опубликовано 8 тезисов по материалам конференций. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных и прогностической программы для электронных вычислительных машин.

Таким образом, степень достоверности результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений.

### **Практическая и теоретическая ценность**

Результаты исследования имеют высокую практическую и теоретическую значимость. Представленные в данной диссертационной работе результаты имеют значение для медицинской науки и практического здравоохранения. Результаты, полученные в ходе исследования, дополняют имеющиеся данные о неинвазивной верификации обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов с

ОКСбпST. Данная процедура является потенциальным инструментом для персонализированного подхода в определении времени инвазивной стратегии при ОКС.

Разработанный способ прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST до проведения инвазивной коронарографии реализован в виде программы для персонального компьютера и представляет собой готовый продукт для использования в клинической практике. Также по итогам диссертационной работы сформирована база данных больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которая может быть использована для разработки прогнозных моделей обструктивного поражения коронарных артерий.

Автором сформулированы четкие практические рекомендации по использованию полученных данных в реальной клинической практике.

### **Структура диссертационной работы**

Диссертационная работа построена традиционно, написана в соответствии с общепринятыми правилами, изложена на 137 страницах, иллюстрирована 15 рисунками и содержит 18 таблиц, и состоит из введения, четырех основных глав, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 196 литературных источников, из них 153 зарубежных.

Диссертация написана ясно, логично, хорошим литературным языком.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, степень разработанности проблемы, четко сформулирована цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов, их теоретическое и практическое значение, указаны положения, выносимые на защиту. Диссертационная работа обладает высокой научной актуальностью, новизной рассмотрения научной проблемы.

В обзоре литературы приведены данные последних исследований, посвященные данной проблеме. Освещено современное состояние проблемы острого коронарного синдрома, методов прогнозирования и интеллектуального анализа данных в клинической кардиологии у больных с ишемической болезнью сердца, варианты прогнозирования обструктивного и необструктивного поражений

коронарного русла с помощью методов машинного обучения. Обзор литературы подробный, логичный, хорошо структурированный.

Глава «Материалы и методы исследований» отражает дизайн исследования, содержит характеристику обследованных лиц с указанием критериев включения и невключения, описание использованных методов исследования и подходы к статистической обработке материала. Выборка достаточна для решения поставленных задач. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистики и машинного обучения.

В главах, посвященных результатам исследования, подробно систематизированы и в полной мере описаны собственные данные, иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками. Изложенные результаты позволяют говорить о выполнении поставленных задач исследования.

В заключении изложены в лаконичной форме достигнутые результаты. Обсуждается детальный анализ полученных результатов, сравнение их с литературными данными. Исследователем собран достаточный материал, осуществлен тщательный анализ полученных результатов. Выводы, представленные в диссертации, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, вытекают из изложенного материала и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

### **Личный вклад**

Личное участие автора заключалось в планировании исследования и изучении литературы по теме диссертации, отборе пациентов для включения в исследование. Соискателем проведен анализ результатов исследования, а также он принимал участие в статистической обработке материала, разработке прогнозных моделей и интерпретации полученных данных. По полученным данным написаны тезисы и научные статьи. Результаты доложены на ведущих российских конгрессах.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. Однако имеется ряд вопросов для обсуждения:

- как Вы считаете почему такой традиционный фактор как «Наличие сахарного диабета 2 типа» не продемонстрировал своего прогностического потенциала?

- как Вы можете объяснить тот факт, что в диссертации не представлена информация о объеме принимаемой терапии пациентов группы исследования? Данный подход к описанию группы исследования является традиционным и не может быть не учтен как в методах описательной статистики, так и при проведении многофакторного анализа данных.

- проводился ли анализ потенциального влияния применения гиполипидемической терапии на характер поражения коронарного русла?

- чем Вы можете объяснить что при межгрупповом сравнении (группы ОПКА и НПКА) такой фактор как «мужской пол» демонстрировал наибольшие значения ОШ (ОШ = 2,5) для пациентов группы ОПКА по отношению с пациентами группы НПКА?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Циванюка Михаила Михайловича на тему «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» является законченной научно-квалификационной работой, решающей важную научно-практическую задачу кардиологии, а именно: разработка методов прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST до выполнения инвазивной коронарографии. Актуальность темы, высокий методологический уровень выполнения работы, большой объем клинических наблюдений, значимые результаты, существенные выводы и практические рекомендации позволяют признать, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101),

