

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30  
e-mail: fmc@almazovcentre.ru  
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

01.08.2023 № 02-05-8920/23

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«Утверждаю»

Заместитель генерального  
директора по научной работе  
федерального государственного  
бюджетного учреждения  
"Национальный медицинский  
исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова" Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

А.О. Конради



2023

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 и связи ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Одной из основных задач современной кардиологии является снижение сердечно-сосудистой смертности, в основе которого лежит оценка сердечно-сосудистого риска с последующим определением тактики ведения пациента. Диссертационная работа Циванюка М.М. посвящена одному из актуальных вопросов современной кардиологии, а именно, прогнозированию риска обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме

(ОКСбпST). Очевидно, что благодаря внедрению в клиническую практику инвазивной коронарографии и эндоваскулярного лечения удалось снизить госпитальную летальность при этом варианте обострения ишемической болезни сердца (ИБС). Однако, в последние годы среди пациентов, которым была выполнена инвазивная коронароангиография, все чаще диагностируются варианты необструктивного коронарного атеросклероза. Отсутствие гомодинамически значимых поражений коронарного русла при стабильном течении ИБС выявляется в 67% случаях, при инфаркте миокарда доля этих пациентов достигает 25%. Результаты инвазивной коронарографии указывают на то, что при ОКСбпST случаи интактных коронарных артерий или их необструктивное поражение имеют место у 13–58% больных. В этом контексте актуален выбор оптимального алгоритма для дифференциальной диагностики обструктивных и необструктивных поражений коронарных артерий. В настоящее время в практической кардиологии отсутствуют общепринятые алгоритмы прогнозирования обструктивного атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий у больных с острыми формами ИБС. Высокая распространенность необструктивного коронаросклероза ОКСбпST является поводом для совершенствования методов прогнозирования стенотических поражений коронарного русла до принятия решения о проведении инвазивной коронарной ангиографии, что, по мнению многих авторов, может ограничить случаи ее необоснованного назначения и оптимизировать расходы здравоохранения.

Оптимизация алгоритмов маршрутизации пациентов с ИБС сегодня возможна на основе анализа больших баз данных с включением многочисленных клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Внедрение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в медицине – один из главных трендов в мире здравоохранения. ИИ и нейросети способны в корне изменить всю мировую медицину: преобразовать систему диагностики, повысить качество медуслуг в целом и снизить расходы. В перспективе возможности ИИ практически безграничны. Ключевым инструментом в ИИ являются методы машинного обучения,

представляющие собой обученные автоматизированные системы, которые используют различные виды моделирования и применяют имеющиеся данные для принятия решений, необходимых для реализации функции прогнозирования

С этих позиций диссертационное исследование Циванюка М.М., целью которого явилась оценка предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей у больных с ОКСбпST и разработка прогностических моделей обструктивного поражения коронарных артерий на основе современных методов машинного обучения, является актуальной и своевременной.

### **Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации**

Результаты, полученные Циванюком М.М. в ходе работы, а также сформулированные научные положения, выводы и рекомендации обладают несомненной научной новизной и имеют очевидную научно-практическую ценность.

В ходе исследования, основу которой составили результаты обследования 600 пациентов с ОКСбпST, был проанализирован клинико-функциональный профиль пациентов для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий с использованием современных методов медицинской статистики. Сформирована и зарегистрирована база данных российской когорты пациентов с ОКСбпST.

Автором разработан многоступенчатый алгоритм отбора предикторов для прогнозирования обструктивного коронарного атеросклероза. Для прогнозирования гемодинамических поражений коронарного русла у больных с ОКСбпST был проведен анализ предиктивной точности факторов кардиометаболического риска, электрокардиографических и эхокардиографических данных, клинико-биохимических показателей, по результатам которого удалось выявить наиболее значимые предикторы обструктивного поражения коронарных артерий.

На основе комплексного анализа клинико-функциональных показателей больных с ОКСбпСТ автором разработаны прогнозные модели обструктивного поражения коронарных артерий с применением современных методов интеллектуального анализа данных и методов машинного обучения, а также продемонстрирована сравнительная характеристика их прогностических свойств.

Выводы и практические рекомендации вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования.

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

В основу проведенного диссертантом научного исследования положен анализ 600 пациентов с ОКСбпСТ. Размер общей выборки достаточен для получения статистически достоверных данных. Обоснованность основных положений, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена выбранным дизайном исследования. Степень обоснованности и достоверности результатов определяется высоким методическим уровнем работы и большим объемом клинического материала и лабораторно-инструментальных исследований, подвергнутых анализу. Использование современных методов статистической обработки полученных данных делает результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и достоверными с точки зрения доказательной медицины. Полученные результаты исследования проанализированы, сопоставлены с данными отечественных и зарубежных ученых, на основании чего сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации.

Основные результаты работы представлены в отечественной и зарубежной печати (опубликовано 10 статей и 8 тезисов по материалам конференций) и многократно представлены на различных научных мероприятиях.

## **Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов**

Исходя из поставленных целей и задач исследования, автором проанализирована не только ценность предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска и комплекса инструментально-лабораторных показателей пациентов с ОКСбпST во взаимосвязи с состоянием коронарного кровотока, но и разработаны на их основе алгоритмы предтестовой диагностики обструктивных поражений коронарного русла у данной когорты больных до принятия решения о проведении инвазивной коронарографии.

Результаты диссертационной работы имеют большую практическую и теоретическую значимость. Полученные данные способны внести вклад в область знаний о применении интеллектуального анализа данных в клинической кардиологии, в том числе в прогностических исследованиях при ИБС.

Разработанный алгоритм отбора предикторов обструктивного поражения коронарных артерий позволяет верифицировать у больных с ОКСбпST комплекс показателей с наибольшей предсказательной ценностью и может быть использован для разработки прогностических моделей.

Сформированная в ходе исследования база данных больных с ОКСбпST может быть использована в прогностических исследованиях в кардиологии. По результатам исследования разработана программа для ЭВМ, которая служит для оценки предтестовой вероятности обструктивного коронаросклероза у пациентов с ОКСбпST на раннем госпитальном этапе в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Приморская краевая клиническая

больница №1» и КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1». Оформлены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа диагностики предтестовой вероятности обструктивного поражения коронарных артерий у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца» (№2022619434 от 20.05.2022г.) и базы данных «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» (№2022620797 от 15.04.2022г.). Результаты работы можно рекомендовать к применению для диагностики в медицинских учреждениях, имеющих кардиологический профиль, оказывающих помощь больным с острым коронарным синдромом.

### **Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах**

Основные положения работы внедрены в программы учебного процесса специалитета и ординатуры Школы медицины ДВФУ, также могут быть использованы в научно-практической работе на кафедрах в учебных курсах преподавания кардиологии как студентов старших курсов, так и для врачей в качестве дополнительного профессионального образования.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал активное участие в разработке дизайна исследования, непосредственно осуществлял набор и включение пациентов в исследование, а также их длительное амбулаторное наблюдение, сформировал базы данных и провел их статистический анализ, подготовил выводы и практические рекомендации. Подготовка статей, тезисов, докладов также осуществлялась лично Циванюком М.М.

### **Структура диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 137 страницах печатного текста, иллюстрирована 15 рисунками и содержит 18 таблиц, оформлена в

соответствии с ГОСТом и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводы, практические рекомендации, список литературы. Последний представлен 196 литературными источниками (из них 153 зарубежных). Список цитируемой литературы содержит источники преимущественно последних лет, состоит из достаточного количества научных источников, посвященных изучению диагностики и методов прогнозирования при ИБС, в том числе остром коронарном синдроме.

Материалы диссертации хорошо представлены на региональных, всероссийских и международных конференциях. 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 программы для электронных вычислительных машин. 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, которые в полном объеме отражают основные результаты диссертации.

Во введении к диссертационной работе отражена актуальность выполненного исследования, степень разработанности проблемы, сформулирована цель, которая отражает основную идею диссертационной работы. Задачи исследования соответствуют поставленной цели, а также основным научным результатам, выводам и положениям, выносимым на защиту. Диссертационная работа обладает высокой научной актуальностью, новизной рассмотрения научной проблемы.

Во введении изложена актуальность, степень разработанности проблемы. В главах, посвященных обзору литературы, освещено современное состояние проблемы острого коронарного синдрома, методов

прогнозирования и интеллектуального анализа данных в клинической кардиологии у больных с ИБС, варианты неинвазивной диагностики обструктивного коронарного атеросклероза с помощью математических алгоритмов на основе методов машинного обучения.

В главе «Материалы и методы исследований» отражен дизайн исследования. Приводится подробная характеристика клинического материала и использованных методов обследования пациентов. В исследование включено 600 пациентов, что достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистики.

В главе «Результаты исследования» автором последовательно представлены полученные результаты, вытекающие из поставленных задач. Разработан алгоритм оценки предиктивного потенциала клинико-функциональных и лабораторных показателей с целью прогнозирования обструктивных поражений коронарного русла на основе комплекса современных методов математической статистики. Изучен предиктивный потенциал факторов кардиометаболического риска, электрокардиографических и эхокардиографических показателей для прогнозирования обструктивного коронарного атеросклероза у больных с ОКСбпST, который указывал на отсутствие прогностической ценности индикаторов электрокардиографии для оценки степени поражения коронарных артерий, а среди эхокардиографических данных и показателей липидного обмена наибольшим предиктивным потенциалом обладали соотношение холестерина липопротеинов высокой к липопротеинам низкой плотности  $<0,3$ , глобальная продольная систолическая деформация  $<19\%$  и фракция выброса левого желудочка 42–60 %.

Выполнена оценка предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови, их соотношений с индикаторами липидного спектра, среди которых лучшим предиктивным потенциалом в отношении обструктивного атеросклероза коронарных артерий обладали лимфоциты  $<19\%$ , гематокрит

>49 %, моноциты/холестерины липопротеинов высокой плотности >0,8, нейтрофилы/холестерины липопротеинов высокой плотности >5,7 и нейтрофилы/лимфоциты >3.

На основе комплексного анализа клинико-функциональных и лабораторных показателей больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST разработана прогнозная модель обструктивного поражения коронарных артерий. Было показано, что модели на основе многофакторной логистической регрессии отличалась более высокой точностью по сравнению с другими моделями.

При обсуждении результатов была продемонстрирована способность автора анализировать полученные данные. Исследователем подробно изучена современная литература по данной проблеме, собран большой материал, осуществлен тщательный анализ полученных результатов. Циванюк М.М. обобщил результаты исследований по изучаемым вопросам.

Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации. Диссертация написана хорошим языком, четко, последовательно, грамотно и соответствующим образом оформлена.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. Обращает на себя внимание чрезмерное употребление слова «впервые» в разделе научной новизны.

В порядке научной дискуссии представляется важным заслушать ответы автора на следующие вопросы:

1. В диссертационном исследовании среди заявленных пациентов с ОКСбпST были только пациенты с нестабильной стенокардией (повышение тропонина было критерием исключения). Каковы клинические характеристики этих пациентов - варианты нестабильной стенокардии, маршрутизация пациентов?

2. Проводилась ли автором валидация зарегистрированной программы ЭВМ? Как можно сформулировать основные методы машинного обучения, заявленного автором в цели исследования?
3. Как автор предполагает практическое применение созданной программы ЭВМ для больных с ОКСбпST в условиях утвержденных МЗ РФ клинических рекомендаций Российского кардиологического общества, где, в частности, четко определены показания к коронарографии?

Вопросы носят дискуссионный характер и ни в коей мере не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и не снижают ее научно-практическую ценность.

### **Заключение**

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. В диссертации представлено новое решение актуальной научно-практической задачи, а именно - разработка многоступенчатого алгоритма предтестовой вероятности обструктивного коронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на раннем госпитальном этапе. Актуальность темы исследования, современный высокий уровень проведения исследования, объем клинических наблюдений, важные результаты, значимые выводы и практические рекомендации позволяют признать, что диссертационная работа 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология (медицинские науки), а ее автор Циванюк Михаил Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании научно-исследовательского отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, протокол заседания № 5 от 28.07.2023 г. Результаты голосования «за» - 5 чел., «против» - 0 чел., «воздержались» - 0 чел.

Главный научный сотрудник  
научно-исследовательского отдела  
ишемической болезни сердца  
Института сердца и сосудов  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

А.В.Панов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Адрес организации: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Web-сайт организации: <http://www.almazovcentre.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Алексея Владимировича Панова заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ  
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



А.О.Недошивин