

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ Барбараш Ольги Леонидовны на диссертацию Бессонова Ивана Сергеевича «Пути оптимизации результатов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает удерживать ведущие позиции среди причин заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран. В Российской Федерации внедрение государственной программы по развитию первичных сосудистых центров, а также последующие мероприятия в рамках Федерального проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, привели к снижению уровня летальности при острых проявлениях ИБС, включая первичные и повторные инфаркты миокарда (ИМ). Несмотря на положительную динамику, летальность от острого ИМ остается стабильно высокой. Кроме того, ИМ по-прежнему связан с значительными экономическими потерями, 90% из которых обусловлены преждевременной инвалидизацией и смертью трудоспособного населения Российской Федерации.

В настоящее время при остром ИМ приоритетной является инвазивная стратегия реперфузии. При этом восстановление проходимости инфаркт-ответственной артерии обеспечивается в результате проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Однако после проведения реваскуляризации у ряда пациентов сохраняется состояние гипоперфузии миокарда, известное как синдром «no-reflow». Развитие этой патологии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а его патогенетические механизмы остаются не до конца изученными.

На данный момент существует ограниченное количество исследований, посвященных долгосрочному прогнозу пациентов с острым ИМ. Разработка эффективных подходов к управлению рисками неблагоприятных исходов становится ключевым вопросом в области оказания медицинской помощи этим пациентам.

Проведенное автором диссертации исследование, посвящено анализу модифицируемых предикторов летального исхода у пациентов с острым ИМ, а также разработке стратегий повышения эффективности реперфузии миокарда в ходе проведения ЧКВ, что представляется актуальным как с теоретической, так и с практической точек зрения.

### Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Бессонова Ивана Сергеевича на основе анализа 1649 пациентов была разработана шкала прогнозирования риска летального исхода у пациентов

с острым инфарктом миокарда. Впервые при разработке шкалы наряду с демографическими, клиническими и лабораторными показателями в качестве предиктора был выделен ангиографический успех ЧКВ. Разработанная шкала характеризуется не только высокой диагностической точностью, но также формирует новые взгляды на факторы, ассоциирующиеся с летальным исходом и потенциально поддающиеся модификации. Впервые было показано, что эффективность лечения острого ИМ ассоциируется с уровнем гликемии при поступлении. Был продемонстрирован пороговый интервал общего времени ишемии миокарда в 180 минут, превышение которого ассоциировалось с увеличением летальности. Также было продемонстрировано, что сокращение времени от поступления до реваскуляризации (время «дверь-баллон») ассоциируется со снижением летальности только в том случае, если время догоспитальной задержки от начала болевого синдрома не превышало 120 минут.

В исследовании были выделены предикторы летального исхода через 5 и 10 лет наблюдения. К ним относятся возраст, случаи неуспешного ЧКВ, сниженная фракция выброса левого желудочка при выписке, неполная реваскуляризация миокарда. Важно отметить, что эти результаты вносят важный вклад в понимание долгосрочных перспектив лечения этой категории пациентов.

Впервые в настоящем исследовании была разработана прогностическая модель для оценки риска синдрома «no-reflow», учитывающая возраст, время от начала симптомов до реваскуляризации, уровень нейтрофилов, гликемию, степень коронарного тромбоза и возможность прямого стентирования. Эта модель не только расширяет научные представления о синдроме «no-reflow», но и демонстрирует влияние на развитие этого осложнения технических аспектов проведения ЧКВ. В частности, была показана положительная прогностическая роль прямого стентирования при выраженном коронарном тромбозе. В работе также была продемонстрирована эффективность стратегии превентивного использования ингибиторов P<sub>2</sub>/Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов у пациентов с высоким риском развития синдрома «no-reflow».

Научная новизна исследования подтверждается наличием двух патентов на изобретения, двух свидетельств о государственной регистрации базы данных и одного свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Все вышеизложенное подчеркивает важность исследования Бессонова И.С. и его вклад в развитие научного направления в области лечения острого ИМ.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов базируется на адекватно поставленных задачах, большом объеме наблюдений, высоком научно-методическом уровне примененных методов исследования и статистического анализа.

Целью диссертационного исследования явилось определение модифицируемых предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с острым ИМ, разработка и обоснование подходов к повышению эффективности лечения. В соответствии с целью,

Бессоновым И.С. грамотно сформулированы задачи исследования. Методологически подход, избранный автором, представляется адекватным для решения поставленных задач.

Дизайн работы оптимален для реализации цели исследования. Суммарно в исследование было включено 1789 пациентов. В рамках исследования проводился анализ данных регистра, проспективное наблюдение, был спланирован и проведен ряд пилотных исследований.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных клинических, инструментальных и лабораторных методов. В работе успешно использованы методы статистического анализа, включая методику псевдорандомизации и оценки кредитного риска с применением современных программных продуктов для статистического анализа, таких как SPSS, R, Statistica ScoreCard, и STATA.

Результаты исследования проанализированы в полной мере, представлены в работе последовательно. Диссертация характеризуется внутренней логикой. Основные научные положения, выносимые на защиту, ориентированы на раскрытие содержания выполненной диссертационной работы и полностью раскрывают содержание поставленных задач. Выводы и рекомендации логичны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

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

Полученные результаты исследования и положения, выдвинутые автором, имеют важное значение для медицинской науки и практики. Проведенный автором анализ расширяет существующие представления о роли модифицируемых и немодифицируемых предикторов летального исхода у больных с острым ИМ на госпитальном этапе. Также результаты исследования дополняют имеющиеся данные о факторах, влияющих на развитие феномена «no-reflow» при проведении ЧКВ. Результаты оптической когерентной томографии, проведенной через 5 лет после имплантации стентов, расширяют текущие научные представления о процессах неоинтимогенеза и неоатеросклероза у пациентов, перенесших острый ИМ.

Для использования в клинической практике предложена шкала, позволяющая прогнозировать риск госпитальной летальности у пациентов с острым ИМ. Выявлены факторы, ассоциирующиеся с летальным исходом при отдаленном наблюдении.

Для практического здравоохранения был представлен алгоритм прогнозирования развития синдрома невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow». Предлагаемая автором методика прогнозирования проста, доступна, легко воспроизводима, не требует дополнительных экономических затрат. Была показана эффективность применения прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии, а также предложен алгоритм превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для профилактики развития синдрома «no-reflow» в группе пациентов, имеющих высокий риск развития этого осложнения.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные и разработанные стратегии оптимизации лечения пациентов с острым ИМ имеют неоспоримую практическую значимость как для текущих потребностей системы оказания медицинской помощи этой

категории больных, так и для дальнейшего развития фундаментальных исследований в данной области.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Выводы, полученные в ходе диссертационного исследования, рекомендуются к внедрению в практику лечебных учреждений, специализирующихся на оказании медицинской помощи при остром ИМ. Также целесообразно использовать результаты, полученные в исследовании, в образовательных программах для клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

### **Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати**

Объем диссертационной работы составляет 275 страниц машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. В работе представлены 57 таблиц, 31 рисунок, 2 клинических случая и 2 приложения. Список литературы включает 265 источников, среди них 29 отечественных, 236 зарубежных авторов.

Во введении подчеркнута актуальность выбранной темы исследования. Четко определена общая цель работы, выделены конкретные задачи, направленные на ее достижение, и представлены основные положения, выносимые на защиту. В этом разделе также отражена научная новизна представляемой работы, подчеркнуты теоретическая и практическая значимость исследования.

Обзор литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Подробно описаны современные аспекты и эволюция терапевтических подходов в лечении острого ИМ.

В главе «Материалы и методы» представлена общая характеристика групп исследования. Диссертационная работа положительно характеризует рациональный дизайн, а также ясно сформулированные критерии включения и исключения. В работе подробно описаны использованные статистические методики обработки данных.

Результаты собственных исследований представлены в пяти главах, где автор предоставляет детальное описание полученных собственных данных, выявленных взаимосвязей и тенденций. Материал изложен последовательно, четко и легко воспринимается в процессе чтения. Каждая глава завершается промежуточным резюме, способствующим более легкому восприятию представленного материала.

В восьмой главе приводится детальное обсуждение и анализ результатов проведенного исследования. Полученные данные сопоставляются с результатами исследований, представленных в отечественной и зарубежной литературе.

В разделе «Заключение» резюмируются основные результаты исследования.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и поставленным задачам, основаны на полученных в исследовании данных.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 39 научных изданиях, и включают 25 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Минобрнауки РФ. Кроме того, результаты работы нашли отражение в монографиях. Тезисы по результатам диссертационного исследования были представлены в материалах 5 международных и 9 российских конференций. По материалам работы было получено 2 патента на изобретения, разработаны и зарегистрированы две базы данных, а также создана программа для ЭВМ.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями соответствующего государственного стандарта и полностью отражает содержание диссертационного исследования.

#### **Личный вклад соискателя**

Соискатель непосредственно участвовал в каждом этапе проведения исследования. Участие соискателя подтверждено авторством в публикациях и результатах интеллектуальной деятельности по теме диссертационного исследования. Также автор принимал участие в создании, оформлении и в клиническую практику новой медицинской технологии по результатам, полученным в диссертационном исследовании.

#### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по работе нет, однако в ходе изучения возникли несколько дискуссионных вопросов

1. Пятый вывод исследования демонстрирует сопоставимость госпитальных результатов фармакоинвазивной стратегии реперфузии со стратегией первичного ЧКВ (условия проведения в городе с ЧКВ-центром). Тем не менее в практической рекомендации № 5 автор указывает о необходимости отдать предпочтение первичной ЧКВ. Не является ли это противоречием? Кроме того, следует уточнить позицию автора о необходимости придерживаться фармакоинвазивной стратегии в условиях территориальной близости ЧКВ-центра.
2. Доказательная база в отношении превентивного введения препаратов группы ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов до имплантации стента в настоящее время неубедительна. Вместе с тем в диссертационном исследовании приводятся аргументы, демонстрирующие целесообразность использования такой терапии у пациентов с высоким риском развития «no-reflow». В чем причина таких противоречий?

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Бессонова Ивана Сергеевича на тему «Пути оптимизации результатов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», выполненная на базе Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Попова Сергея Валентиновича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские

науки) является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема в области современной кардиологии - увеличения эффективности лечения острого ИМ за счет выявления модифицируемых предикторов летального исхода как на этапе госпитализации, так и при отдаленном наблюдении и разработки стратегии сокращения частоты развития синдрома «no-reflow».

По актуальности решаемой научной проблемы, представленного материала, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Бессонова Ивана Сергеевича 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, 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а ее автор, Бессонов Иван Сергеевич, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ



Барбараш Ольга Леонидовна

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук

Казачек Яна Владимировна

23 января 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г.Кемерово, Сосновый бульвар, 6, телефон: +7 (3842) 643308, email: [reception@kemcardio.ru](mailto:reception@kemcardio.ru), сайт: [www.kemcardio.ru](http://www.kemcardio.ru)