

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

15.12.2023 № 02-05-14614/23

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

«15 декабря» 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Бессонова Ивана Сергеевича на тему: «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

Актуальность темы выполненной работы

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) продолжает оставаться актуальной социально-экономической проблемой системы здравоохранения в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию (РФ). Согласно данным Центрального Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, отмечается ежегодный рост заболеваемости ИМпST, что сопровождается значительным экономическим ущербом. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, связанные с внедрением в клиническую практику современных реперфузионных стратегий, риск летального исхода и развития последующих осложнений при ИМпST остаются стабильно высокими.

После перенесенного ИМпСТ пациенты подвергаются высокому риску смерти, развития повторного ИМ, а также других сердечно-сосудистых осложнений. Большинство исследований, посвященных изучению прогноза этой категории пациентов РФ, для которых характерно наличие множественных факторов риска, ограничиваются только периодом госпитализации, либо охватывают период наблюдения в течение нескольких первых лет. Изучению долгосрочного прогноза (5 лет и более) посвящены лишь единичные публикации. При этом важным представляется выявление и изучение модифицируемых предикторов, влияющих на прогноз лечения ИМпСТ как на госпитальном этапе, так и при длительном наблюдении. При определении таких предикторов, возможна разработка мер по оптимизации ведения данной группы пациентов с целью улучшения как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза.

Современное лечение острого ИМпСТ основывается на патофизиологическом подходе, направленном на максимально быстрое восстановление проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии. При этом своевременно проведенное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в рамках различных реперфузионных стратегий является основным методом лечения. Следует отметить, что в ряде случаев, при проведении ЧКВ развивается феномен невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow», когда несмотря на устранение обструкции инфаркт-связанной коронарной артерии, достичь адекватного кровоснабжения миокарда не удастся. Данное патологическое состояние определяется вплоть до 15% случаев по результатам ангиографической оценки и до 50% случаев при использовании высокочувствительных диагностических методик. Поиск эффективных методов профилактики и лечения феномена невосстановленного коронарного кровотока представляет собой важное направление исследований в области лечения острого ИМпСТ.

С этих позиций, диссертационная работа Бессонова И.С., целью которой явилось выявление на основании комплексной оценки модифицируемых предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с острым ИМпСТ, разработка и обоснование подходов к повышению эффективности лечения, является актуальной и своевременной.

Связь диссертационной работы с планами соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Тюменского кардиологического научного центра - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по темам «Патогенетические аспекты развития артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности; пути оптимизации диагностики, лечения и профилактики» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР АААА-А18-118041890067-9) и «Разработка и внедрение инновационных высокотехнологичных способов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием персонализированного подхода» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР АААА-А20-120060890012-5).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Бессонова Ивана Сергеевича является законченным научно-исследовательским трудом с высокой степенью новизны.

Автором на основании анализа созданного регионального регистра была разработана шкала прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ с учетом комплексной оценки результатов проведенных ЧКВ, характеризующаяся отличной дискриминационной способностью. Установлены модифицируемые предикторы летального исхода при остром ИМпСТ, к которым относятся: общее время ишемии миокарда более 180 минут, гипергликемия при поступлении, выраженная острая сердечная недостаточность III-IV по Killip, неуспешное ЧКВ. В ходе исследования был проведен комплексный анализ модифицируемых предикторов летальности и изучено их влияние на госпитальные результаты лечения острого ИМпСТ при использовании современных реперфузионных стратегий.

В результате исследования были выявлены факторы, определяющие прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ по результатам наблюдения за 5 и 10 лет. Было

показано, что по результатам 5-летнего проспективного наблюдения предикторами летального исхода являлись: возраст, неуспешное ЧКВ, сниженная фракция выброса ЛЖ. Через 10 лет наблюдения предикторами летального исхода являлись: возраст, неполная реваскуляризация миокарда.

По результатам исследований была создана шкала оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), базирующаяся на 6 показателях: возраст, время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, уровень гликемии, степень коронарного тромбоза по ТТГ, техническая возможность проведения прямого стентирования инфаркт - связанной артерии. В ходе исследований была продемонстрирована положительная роль прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии, при выраженном коронарном тромбозе. Была разработана стратегия превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow».

Подтверждением научной новизны работы является пять зарегистрированных результатов интеллектуальной деятельности, среди которых два патента на изобретения, два свидетельства о государственной регистрации базы данных, одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования Бессонова Ивана Сергеевича имеют важное научно-практическое значение.

На основании проведенного анализа были расширены научные представления о роли модифицируемых и немодифицируемых предикторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ на госпитальном этапе, выявлены факторы, определяющие долгосрочный прогноз лечения. Дополнены существующие данные о связи клинических, лабораторных и ангиографических показателей, а также тактических подходов к выполнению ЧКВ с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow». Получены новые знания о морфологическом состоянии стентированного сегмента в

инфаркт-связанной коронарной артерии через 5 лет после имплантации коронарных стентов.

Для использования в клинической практике была разработана шкала, позволяющая оценивать риск госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ. Разработан и предложен к использованию способ прогнозирования риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ. На основании этой разработки для практического использования в клинической практике был создан калькулятор расчета персонализированного риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

В ходе исследований предложены и обоснованы тактические подходы для снижения риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» при проведении ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ. Создан доступный, эффективный и простой в использовании алгоритм, позволяющий снизить риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» у пациентов, имеющих предрасположенность к этому осложнению, посредством превентивного введения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

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

Диссертационное исследование проведено в соответствии с правилами и принципами надлежащей клинической практики.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций и результатов диссертационной работы Бессонова И.С. основываются на изучении и анализе достаточного объема исследуемого материала, использовании комплекса современных методов статистического анализа. В работе были использованы методы параметрического и непараметрического анализа, корреляционный анализ, мультивариантный анализ с использованием бинарной логистической регрессии, применялась методика оценки кредитного риска, метод «псевдорандомизации» (propensity score matching). Анализ выживаемости проведен методом Каплана-Мейера, риска наступления событий с

использованием регрессионной модели Кокса. Для оценки дискриминационной способности разработанных шкал использовался ROC-анализ.

Суммарно во все части исследования было включено 1789 пациентов с острым ИМпST, которым в период с 2005 по 2021 годы выполнялись ЧКВ. В «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» (свидетельство о регистрации базы данных № 2020621653 от 11.09.2020) было включено 1649 пациентов с 2005 по 2017 годы. С использованием этих данных разрабатывалась шкала оценки вероятности госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST, проводился комплексный анализ модифицируемых предикторов летального исхода, изучалась эффективность фармако-инвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией. С целью выявления факторов, определяющих отдаленный прогноз лечения пациентов с острым ИМпST, у 204 пациентов, включенных «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» в период с 2005 по 2009 годы, были проанализированы результаты лечения через 10 лет наблюдения. Для выявления факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым ИМпST, использовались данные проспективного наблюдения за пятилетний период у 194 больных, которые были включены в «Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств», (свидетельство о регистрации базы данных № 2020621655, от 11.09.2020), в период с 2012 по 2013 годы. Для создания шкалы оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» при проведении ЧКВ, были использованы данные 1280 пациентов, включенных в «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» в период с 2005 по 2015 годы. Для анализа эффективности шкалы оценки риска возникновения феномена «no-reflow» в прогнозировании патологической миокардиальной перфузии, которая определялась по данным контрастной эхокардиографии, в пилотное проспективное исследование в 2020 году было включено 40 пациентов с острым ИМпST. Для определения эффективности и безопасности превентивного использования ИГ IIb/IIIa у пациентов с острым ИМпST и высоким риском возникновения феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow», в

пилотное проспективное исследование в 2021 году было включено 100 пациентов с острым ИМпСТ.

Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, в том числе 25 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени доктора наук, в том числе 17 - в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science. Также опубликованы главы в монографиях «Чрескожные коронарные вмешательства при остром коронарном синдроме» под редакцией член-корр. РАН А.М. Чернявского, «Синдром невосстановленного коронарного кровотока» под редакцией д.м.н. В.И. Ганюкова, 2 патента на изобретение РФ, 2 базы данных, 1 программа для ЭВМ.

Рекомендации по конкретному использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Бессонова И.С., могут быть использованы в отделениях кардиореанимации и неотложной кардиологии для оценки риска развития летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ, а также в работе отделений рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения для оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» и профилактики его развития. Полученные данные могут быть использованы в работе кафедр, лабораторий и образовательных учреждений, занимающихся вопросами лечения острого ИМпСТ.

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в практику отделений неотложной кардиологии, рентгенхирургических методов диагностики и лечения №1 Тюменского кардиологического научного центра, филиала Томского национального исследовательского медицинского центра. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс непрерывного

последипломного образования Учебно-методического отдела Тюменского кардиологического научного центра, филиала Томского национального исследовательского медицинского центра в рамках дополнительных профессиональных программ повышения квалификации специалистов с высшим медицинским образованием по специальностям «Кардиология», «Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение».

Автором с соавторами получены патенты на изобретения:

«Способ прогнозирования риска развития феномена "no-reflow" при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» (№ 2716095 от 05.03.2020) Авторы: Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Зырянов И.П., Сапожников С.С.,

«Способ профилактики феномена "no-reflow" при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» (№2745651 от 05.03.2020). Авторы: Сапожников С.С., Бессонов И. С., Зырянов И.П.

Автором с соавторами разработана программа для ЭВМ: «Калькулятор расчета риска возникновения феномена «no-reflow» (№ 2020661255, 21.09.2020). Авторы: Бессонов И. С., Дьячков С.М.

Автором с соавторами получены свидетельства о государственной регистрации баз данных:

«Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST». Регистрационный № 2020621653 от 11.09.2020. Авторы: Бессонов И. С., Сапожников С. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Дьякова А.О., Мусихина Н.А., Такканд А.Г., Потолинская Ю.В.

«Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств». Регистрационный № 2020621655, от 11.09.2020. Авторы: Кузнецов В. А., Бессонов И. С., Пушкарев Г. С., Мусихина Н.А., Гульятеева Е.П., Криночкин Д.В., Петелина Т.И., Сапожников С. С., Дьякова А.О.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работа Бессонова И.С. является законченным научным трудом, в котором достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Диссертация изложена на 275 страницах машинописного текста по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 57 таблицами, 31 рисунком, содержит 2 клинических случая, 2 приложениями. В указателе литературы приведено 265 источника, из них 29 отечественных и 236 зарубежных авторов.

Во введении автор аргументировано обосновывает актуальность темы диссертационного исследования. Поставленные задачи логично следуют из цели настоящего исследования. Материал введения отражает как научную новизну, так и практическую значимость диссертационной работы.

Обзор литературы написан литературным языком, раскрывает сущность проблемы. Автором проведен анализ исторической ретроспективы в изменении терапевтических подходов в лечении острого ИМпСТ, представлен обзор современных реперфузионных стратегий. Выполнен анализ разработанных шкал оценки риска летального исхода при остром ИМпСТ. Подробно изложена проблема развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow», приведен обзор современных исследований, посвященных профилактике и лечению этого осложнения.

Глава "Материалы и методы исследования" детально описывает общую структуру исследования, критерии включения и исключения, способы формирования и характеристики исследуемых групп, используемые методики исследования, этические аспекты исследования. В тексте подробно рассматриваются применяемые статистические методики. Результаты исследования обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Результаты собственных исследований подробно изложены. Все полученные данные соответствуют информации, представленной в статьях, опубликованных в научных рецензируемых изданиях. Результаты диссертационного исследования

были представлены соискателем на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования и их сопоставление с ранее опубликованными данными.

Все представленные в тексте и таблицах результаты были подвергнуты статистической обработке, указан уровень статистической значимости, и выводы сформулированы на основе выявленных статистических закономерностей. Выводы диссертации логично вытекают из существа работы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации полностью соответствуют результатам проведенной работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Автореферат диссертации Бессонова И.С. отражает содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии со всеми требованиями. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Личный вклад автора

Автор активно участвовал во всех фазах исследования, включая планирование, анализ литературы, отбор пациентов для включения в исследование, их клиническое наблюдение и консультирование, проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также наблюдение за пациентами после реваскуляризации и в отдаленном периоде. Автор проводил анализ клинических, лабораторных, инструментальных и ангиографических показателей пациентов, а также выполнял статистический анализ и интерпретацию полученных данных. Участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, подтверждается авторством в научных публикациях (тезисы, статьи, монографии) и зарегистрированных результатах интеллектуальной деятельности (патенты РФ, базы данных, программы для ЭВМ). Автор принимал активное участие в создании и оформлении новой медицинской технологии на основе результатов проведенного диссертационного исследования и участвовал в процессах ее внедрения в клиническую практику.

Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний по представленной работе нет. Обращает на себя внимание чрезмерное употребление слова «впервые» в разделе научной новизны. Многие положения этого раздела применительны к пациентам РФ, что следовало бы отметить автором как достоинство выполненной работы.

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

1. Полученные автором результаты основаны, в том числе, на анализе регионального регистра больных ИМпST 2005 по 2017 годы. Как изменились технология лечения пациентов за эти годы в регионе, а также результаты лечения и госпитальная летальность? Учитывалось ли это автором при формулировке основных положений и выводов диссертации?

2. Проводился ли автором анализ результатов ЧКВ с учетом вида стентов, их поколения?

3. Чем обусловлен выбор пациентов без неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ для оценки состояния имплантированных стентов через 5 лет проспективного наблюдения с помощью оптической когерентной томографии?

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 Бессонова Ивана Сергеевича на тему «Пути оптимизации результатов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований определены модифицируемые предикторы неблагоприятного прогноза и разработаны новые стратегии увеличения эффективности лечения пациентов РФ с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что можно квалифицировать как крупное научное достижение, которое вносит существенный вклад в развитие медицинской науки и практики здравоохранения и имеет важное

значение для кардиологии. Работа выполнена на высоком методическом уровне, содержит научную новизну и имеет высокую практическую значимость.

По своей актуальности, научной и практической новизне, достоверности полученных результатов диссертация соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Бессонов И.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Бессонова Ивана Сергеевича на тему: «Пути оптимизации результатов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» обсужден и одобрен на заседании отдела ишемической болезни сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 7 от 14 декабря 2023 года).

Главный научный сотрудник
научно-исследовательского отдела
ишемической болезни сердца
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
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Акkuratова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-68-16; +7 (812) 702-37-00; +7 (921) 306-82-49
e-mail: fmrs@almazovcentre.ru
Web-сайт: www.almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича заверяю:



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

А.О. Недошивин