

**Отзыв официального оппонента,  
доктора медицинских наук, профессора Болдуевой Светланы  
Афанасьевны  
на диссертационную работу Трусова Ивана Сергеевича «Факторы  
сосудистого ремоделирования после имплантации стентов с  
лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме без  
подъема сегмента ST» на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология**

**Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Трусова Ивана Сергеевича посвящена изучению факторов, влияющих на развитие поздних осложнений стентирования коронарных артерий, обусловленных их патологическим ремоделированием при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

Актуальность исследований, направленных на изучение эффективности интервенционного лечения острого коронарного синдрома, очевидна, так как, несмотря на широкое внедрение реваскуляризации миокарда, острые формы ИБС ассоциируются с высокими показателями неблагоприятных исходов. Особого внимания заслуживает проблема оказания помощи при остром коронарном синдроме без стойкой элевации сегмента ST, который является наиболее частой формой ОКС и имеет более высокий риск осложнений и летальности.

Важность выбранной темы исследования обусловлена также тем обстоятельством, что после чрескожных коронарных вмешательств происходит ремоделирование сосудов в месте стентирования, и при патологическом характере последнего появляется риск развития рестеноза или позднего коронарного тромбоза, приводящих к сужению или окклюзии коронарных артерий. Несмотря на относительно невысокую частоту этих

событий в последние годы их последствия весьма серьезны, так как чреваты развитием нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда и требует необходимости повторного чрескожного коронарного вмешательства.

Известно, что ряд факторов, таких как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, наличие хронического воспаления, особенности процедуры стентирования, влияют на характер сосудистого ремоделирования, но только ли этими факторами обусловлены возникающие осложнения? Безусловно, выявление новых причин, которые увеличивают частоту отдаленных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST, чему посвящена рассматриваемая диссертация, позволяет индивидуально подходить к оценке риска неблагоприятных исходов. Проведенных исследований на эту тему в настоящее время явно недостаточно.

В наибольшей степени проблемы рестенозов и поздних тромбозов возникают при использовании голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием первых поколений, однако нередко наблюдаются и при использовании стентов последних поколений, характеризующихся сокращенными сроками эндотелизации и более эффективным предупреждением избыточной гиперплазии неоинтимы. Новые стенты отличаются характером нанесения антипролиферативного препарата, степенью биodeградируемости полимерного покрытия, толщиной страт и другими конструктивными особенностями, однако сведений о преимуществах или недостатках различных типов стентов и показаниях к их дифференцированному применению при различных клинических ситуациях явно недостаточно. И этой проблеме посвящена вторая часть диссертационной работы.

Одним из новых типов платформ, представляющих особый интерес в последнее время, являются стенты с биodeградируемым полимером, содержащим эверолимус. Данный тип стента имеет более тонкие страты с биodeградируемым покрытием толщиной 4 мкм, что, предположительно,

уменьшает темпы пролиферации и неоэндоотелизации сосуда и снижает вероятность рестеноза, но тем самым повышает риск позднего коронарного тромбоза. Поэтому в настоящее время окончательно неясно, имеют ли преимущества эти стенты по сравнению с другими у больных ИМ без элевации сегмента ST. Этот вопрос также стал предметом изучения автора диссертации.

В данной научной работе представлены результаты оценки состояния стентированных сегментов коронарных артерий стентами с биodeградируемым полимером, содержащим эверолимус, методом оптической когерентной томографии. Этот метод в основном используется для контроля адекватности имплантации стента, реже применяется в исследованиях, сравнивающих степень ремоделирования сосудов при применении разных типов стентов.

Одним из методов оценки степени сосудистого заживления является расчетный показатель «индекс заживления» («Healing score»). Данный показатель используется в крупных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность коронарного стентирования, но крайне редко в реальной клинической практике. Исследований, посвященных изучению влияния различных клинических, лабораторных и процедуральных факторов на данный показатель и исходы заболевания очень мало, а в отношении стентов с биodeградируемым полимером, содержащим эверолимус, в настоящий момент - нет, поэтому данное исследование по сути является пионерским.

Таким образом, диссертационное исследование Грусова Ивана Сергеевича, целью которого явилось изучение особенностей сосудистого ремоделирования и выявление факторов, влияющих на неблагоприятное течение заболевания у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с установкой различных типов стентов, несомненно является актуальным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации** вытекает из продуманного дизайна исследования, состоящего из нескольких последовательных этапов.

Для решения поставленных задач на первом этапе было проведено когортное исследование, включавшее в себя всех пациентов, поступивших с диагнозом острый коронарный синдром в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (910 пациентов). Были выделены пациенты с ранее установленными коронарными стентами (168 человек), в числе которых выделена группа больных с поздней потерей просвета стента, которая была сопоставлена с аналогичной группой без потери просвета ранее установленного стента. С помощью построения моделей логистической регрессии выявлены факторы, которые влияют на риск сужения стентированного сегмента артерий.

Вторая часть работы представлена проспективным исследованием исходов стентирования коронарных артерий и изучения факторов, влияющих на развитие патологического ремоделирования. На третьем этапе исследования диссертантом выполнена очень кропотливая работа по оценке заживления стентированных артерий при использовании двух типов эверолимус-покрытых стентов, при этом проведен анализ 39 860 страт стентов в 4 576 срезах, что позволило получить убедительные и достоверные результаты.

Таким образом, диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок на отдельных этапах диссертационной работы, использованием высокотехнологичных методов обследования больных. Проведена корректная статистическая обработка материала с применением адекватных методов статистического анализа.

## Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Путем тщательного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, подтвержденных методами логистической регрессии, уточнены факторы, влияющие на характер эндотелизации эверолимус-покрытых стентов, имплантированных по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: возраст больного, степень поражения коронарного русла, наличие инфаркта миокарда и показатели липидного обмена.

Впервые у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST методом оптической когерентной томографии выявлены особенности сосудистого ремоделирования при различных типах эверолимус-покрытых стентов: преобладание мальпозиций при использовании стентов с тонкими стратами и биodeградируемым полимером и большая толщина неоинтимы при использовании стентов с толстыми стратами и постоянным полимером, что может повлиять на выбор стента у пациентов с различным размером коронарных артерий.

В представленном исследовании показано влияние тиреоидного статуса на исходы стентирования коронарных артерий. Известно, что гипотиреоз является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, способствующим повышению атерогенеза и прогрессии ишемической болезни сердца. Сведения о влиянии субклинического тиреотоксикоза на риск поздних осложнений стентирования в современной литературе весьма ограничены. Таким образом, диссертантом установлена целесообразность определения уровня тиреотропного гормона у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST для определения риска повторной реваскуляризации после чрескожного вмешательства.

Впервые в группе пациентов, стентированных с использованием эверолимус-покрытых стентов показано протективное влияние повышенного уровня триглицеридов на момент развития острого

коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

### **Апробация и реализация работы**

Основные результаты научного исследования доложены на международном конгрессе AICT-AsiaPCR-2019, Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 в г. Екатеринбурге, на X Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» в г. Тюмень, Всероссийском конгрессе с международным участием «Российские дни сердца» 2019 г. в Санкт-Петербурге.

Полученные данные внедрены в практическую работу отделения РХМДЛ научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, используются в учебном процессе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России и в научной работе лабораторий научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 3 работы в рецензируемых журналах ВАК.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, выполнена в традиционной форме. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 рисунками, содержит 20 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В работе использовано 177 источников, из них 31 отечественных и 146 зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, выделены положения диссертации, выносимые на защиту, научная новизна работы, практическая значимость, апробация и внедрение результатов работы.

В обзоре литературы изложен анализ современной литературы, касающейся данных о распространенности чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме, характеристике современных типов имплантируемых коронарных стентов, их классификации и особенностей. Опираясь на данные обзоров и метаанализов, описаны известные и потенциальные факторы, влияющие на риск рестеноза и коронарного тромбоза. Также описаны технические особенности и возможности внутрисосудистых методов визуализации. Следует подчеркнуть, что данный раздел диссертации подготовлен чрезвычайно добросовестно, полно, с использованием большого количества литературных источников и их глубокого анализа, с иллюстрациями, читается с большим интересом.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Подробно описан дизайн исследования, характеристика включенных больных на всех этапах работы, использованные методы исследования. Отдельный раздел посвящен методам статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Описаны результаты первого этапа - когортного исследования пациентов, поступивших в клинику с острым коронарным синдромом (910 пациентов), из которых выделена группа больных с ОКС без элевации сегмента ST (789 пациентов). Отдельно выделена группа пациентов, которым ранее было проведено острое или плановое стентирование (168 человек). Обращает на себя внимание тот факт, что в данной группе у пациентов довольно часто выявлялось сужение просвета коронарной артерии: в 78 случаях, что составило 46,4%. При этом в трети случаев нарушение проходимости стента в связи с развитием патологического ремоделирования было причиной

возникновения острого коронарного синдрома. Автором подробно изучены клинические особенности всех включенных пациентов, а также описаны факторы, которые могут привести к потере просвета артерии, наиболее значимыми среди которых оказались факт курения и использование голометаллических стентов.

Вторая часть этой главы посвящена проспективному исследованию, оценивающему результаты стентирования коронарных артерий у пациентов острым коронарным синдромом без сегмента ST. В этой группе 140 пациентам в среднем через  $6,1 \pm 4,1$  месяца по показаниям выполнялась повторная коронарография и было обнаружено, что у 47 больных (33% случаев) выявляется сужение просвета коронарной артерии. При оценке вероятности развития сужения просвета стентированной артерии в зависимости от клинических и лабораторных показателей с применением статистических методов выявлено, что наибольшее влияние на риск развития потери просвета оказали имплантация стента без лекарственного покрытия, количество имплантированных стентов, сложное стентирование, установка стента в зону хронической окклюзии, малый диаметр и большая протяженность стента, а также наличие сахарного диабета и низкий уровень ТТГ (субклинический тиреотоксикоз). При выполнении пошагового регрессионного анализа наиболее значимыми факторами, включенными в модель риска сужения просвета стентированной артерии, стали тип установленного стента (голометаллический стент) и количество имплантированных стентов. По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 81,8%, а специфичность 45,1%  $AUC=0,713$ .

По результатам третьего этапа исследования, на котором изучалась связь состояния стентированных артерий с прогнозом заболевания у пациентов с разными типами эверолимус-покрытых стентов (включено 82 пациента, 55 пациентов с установленным стентом с постоянным полимером и более толстыми стратами и 27 пациентов с биodeградируемым полимером и более тонкими стратами; из них 46 пациентам выполнена повторная



коронарография в сочетании с оптической когерентной томографией) оказалось, что при оценке комбинированной конечной точки в течение года наблюдения зафиксировано 14 событий, в основном представленных повторной реваскуляризацией стентированного сосуда, при этом частота повторных реваскуляризаций в группе с установленным стентом с биodeградируемым полимером достоверно не различалась с частотой этих событий в группе пациентов с установленным стентом с постоянным полимером: соответственно 5 пациентов (18,5%) и 9 пациентов (6,3%);  $p=0,8$ ). Было установлено, что в целом исходы стентирования при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST не зависят от типа эверолимус-покрытых стентов, несмотря на особенности процессов заживления при них, но, по-видимому, этот вопрос требует дальнейшего изучения с накоплением большего количества конечных точек.

При анализе факторов, влияющих на риск развития повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов, наиболее значимыми стали сахарный диабет, инфаркт миокарда при поступлении, уровень триглицеридов, а также вновь показатели тиреоидного статуса – как субклинический гипотиреоз, так и субклинический тиреотоксикоз. По данным пошаговой логической регрессии наиболее значимыми факторами, включенными в модель риска повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов, стали наличие сахарного диабета и уровень триглицеридов у пациента на момент госпитализации. По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 64,3%, а специфичность 72,7%,  $AUC=0.765$ .

Характер сосудистого заживления, изученный по результатам оптической когерентной томографии, показал, что индекс заживления различался в зависимости от пола пациента, возраста больных, показателей липидного обмена, уровня систолического АД и мочевины, наличия инфаркта миокарда по сравнению с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточности, многососудистого поражения. При оценке факторов,

влияющих на индекс заживления методом линейной регрессии, было установлено, что наибольшее значение имеют возраст пациента, наличие сердечной недостаточности и коэффициент атерогенности, что отражено в специальной формуле - «индекс заживления».

В главе «Обсуждение» диссертант скрупулёзно анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы, обосновывая сделанные выводы и предлагая собственные объяснения полученным новым весьма интересным фактам.

Три клинических примера наглядно иллюстрируют практическую важность полученных в работе результатов

В заключении автор обобщает результаты собственной работы, логично подводит к выводам диссертации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы в соответствии с целью и задачами исследования, соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Список литературы оформлен в соответствии с существующими требованиями. Диссертация написана хорошим литературным языком, легко и с большим интересом читается.

#### **Содержание автореферата**

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, достаточно содержателен, полностью соответствует основному содержанию диссертации.

#### **Вопросы и замечания**

Таким образом, научное исследование Трусова И.С., безусловно, заслуживает самой высокой положительной оценки, является перспективным в плане его продолжения для поиска ответов на полученные новые и неожиданные факты.

Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах рассматриваемой работы нет.

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. В работе показано влияние субклинического гипертиреоза и

субклинического гипотиреоза на степень сужения коронарных артерий после стентирования. Как Вы объясняете негативное влияние на ремоделирование коронарных артерий после стентирования столь разнонаправленных изменений тиреоидного статуса и как оцениваете клинические перспективы коррекции этих нарушений у стентированных пациентов?

2. Одним из факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами стентирования эверолимус-покрытых стентов, стал низкий уровень триглицеридов. Каков предполагаемый механизм влияния уровня триглицеридов на риск осложнения стентирования и связан ли он непосредственно с данным видом покрытия стентов?

### **Заключение**

Диссертация Трусова Ивана Сергеевича на тему «Факторы сосудистого ремоделирования после имплантации стентов с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии факультетской ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Нифонтова Евгения Михайловича, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная для кардиологии научная задача, имеющая научно-практическое значение – выявлены факторы, влияющие на характер сосудистого ремоделирования после стентирования коронарных артерий различными типами стентов и ассоциированные с развитием неблагоприятных клинических исходов.

По актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню и практической значимости работа Трусова И.С. полностью соответствует требованиям п. 9 действующего «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, с

