

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Болдуевой Светланы Афанасьевны на диссертационную работу Недбаевой Дарьи Николаевны «Клинико-патогенетические фенотипы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и их прогностическое значение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Несмотря на многочисленные проведённые исследования и регистры, выбор оптимальной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (ОКСбпST) остаётся важной открытой проблемой современной неотложной кардиологии. С одной стороны, формируются универсальные подходы, общие для всех типов ОКС, с другой – появляются новые возможности для более точной стратификации рисков неблагоприятных событий.

Стратификация рисков традиционно рассматривается как основа выбора оптимальных стратегий ведения и персонализации лечения пациентов с ОКСбпST. Общие принципы и алгоритмы выбора стратегии известны, но когорта пациентов с ОКСбпST, особенно не имеющих критериев очень высокого риска, чрезвычайно разнородна. При этом спектр подходов, позволяющих индивидуализировать лечение, и в отношении реваскуляризации, и в отношении медикаментозной терапии расширяется.

Фактически возможности использования персонифицированных подходов ограничены возможностями используемых инструментов стратификации рисков, которые используются в настоящее время. Новая статистически и математически обоснованная детализация классификации когорт пациентов с ОКСбпST, доступная для применения в повседневной клинической практике, таким образом, может рассматриваться как методологическая основа персонификации лечения.

С другой стороны, повышение доступности, безопасность и информативность инвазивной диагностики в повседневной практике смещают акцент с выбора первоначальной выжидательной и ограниченной стратегии к выбору оптимального сценария полной реваскуляризации на основе комплекса клинических характеристик, включая известную анатомию коронарного русла. Фактически

инвазивная диагностика становится более доступным и информативным методом, чем сложный каскад клинической стратификации рисков, в связи с чем такая стратификация рисков до ангиографии теряет значение как основание для выбора лечебной стратегии. Поэтому необходимы инструменты стратификации рисков у пациентов с известными данными коронарографии как для выбора оптимальной стратегии лечения, в том числе – реваскуляризации миокарда, так и вторичной профилактики, включая контроль резидуального сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, диссертационное исследование Д.Н. Недбаевой, посвященное выделению и клинико-патогенетической характеристике фенотипов острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST, а также оценке их прогностического значения, несомненно является актуальным как в научном, так и в практическом отношении. Актуальность представленной работы обусловлена необходимостью перехода от универсальных алгоритмов к персонализированному управлению риском на основе комплексных оценок, учитывающих наиболее важные с клинической и прогностической точки зрения характеристики, включая анатомический характер поражения коронарного русла. Выбор когорты пациентов с ОКСбпST с известными данными коронароангиографии определяет актуальность исследования для совершенствования широко используемых в повседневной клинической практике инвазивных стратегий лечения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне, в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Продуманный дизайн исследования, строгие критерии включения и исключения, а также длительное проспективное наблюдение позволили сформировать репрезентативную выборку пациентов. Её объём является достаточным для выявления статистически значимых закономерностей и решения всех поставленных в диссертации задач.

Комплекс выбранных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, включая коронароангиографию (выполненную всем пациентам), определение воспалительных индексов и методы психологического тестирования для оценки расстройств тревожно-депрессивного спектра, является

современным, патогенетически обоснованным и полностью соответствует цели и задачам работы.

Отдельно следует отметить уровень статистической обработки данных, выполненных в том числе с применением языка программирования R. С целью прогнозирования использован ранее не применявшийся в когорте пациентов с ОКСбпST подход статистического анализа – кластерный анализ, который позволил выделить дискретные фенотипы в гетерогенной группе пациентов.

Обоснованность выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена комбинированным дизайном исследования (ретроспективный анализ и проспективное когортное наблюдение), четкими критериями включения, использованием современных диагностических методов (коронароангиография, валидированные психометрические шкалы и др.), длительным периодом наблюдения (12 месяцев) и применением корректного многофакторного статистического анализа, включая методы машинного обучения.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

Диссертационную работу Недбаевой Д.Н. отличает научная новизна. В проведенном исследовании научно обосновано положение о том, что интеграция в шкалу GRACE ангиографических параметров, показателей сократительной способности миокарда и сведений о коморбидном фоне существенно повышает её прогностическую ценность в оценке риска госпитальной летальности при ОКСбпST.

Принципиально важным представляется подтвержденный автором факт ассоциации многососудистого поражения коронарного русла с повышенным риском развития повторных ишемических событий, в работе продемонстрировано, что отказ от выполнения полной реваскуляризации миокарда у данной категории больных в первые 4 месяца после перенесенного эпизода ОКСбпST является независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

Заслуживают внимания результаты, касающиеся психосоматических предикторов. Выявлено, что тяжёлая депрессивная симптоматика, регистрируемая при выписке из стационара, ассоциирована с неблагоприятными исходами в течение года и со снижением как психологического, так и физического компонентов

качества жизни пациентов. Определено, что ведущую роль в развитии повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года после выписки играет именно соматический компонент депрессивного расстройства. Кроме того, показано, что высокий уровень тревожности (как ситуационной, так и личностной) коррелирует со снижением психологического компонента качества жизни.

С целью преодоления проблемы стратификации рисков в гетерогенной группе проведена кластеризация с выделением фенотипов. Следует отметить, что такой подход к анализу в когорте пациентов с ОКСбпСТ с известной анатомией коронарного русла применён впервые. Предложенная методология может рассматриваться как одно из возможных решений проблемы стратификации гетерогенной группы пациентов для выделения групп высокого риска развития неблагоприятных событий и групп, в которых возможна дополнительная персонификация лечения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования получены новые данные о вкладе различных факторов в риск развития неблагоприятных событий, предложены решения для повышения точности прогнозирования госпитальной летальности, а также риска развития неблагоприятных исходов в течение года.

Научная и практическая значимость исследования

Диссертационная работа Д.Н. Недбаевой и полученные в ней результаты имеют высокую научную и практическую значимость. Сформулированные автором выводы создают теоретические предпосылки для совершенствования системы динамического наблюдения за пациентами с ОКСбпСТ.

В первой части работы при анализе результатов обследования ретроспективной группы подтверждена значимость известных факторов высокого риска - возраста, объёма поражения миокарда, фракции выброса левого желудочка, коморбидности, анемии, нарушения функции почек.

Заслуживают внимания результаты, демонстрирующие отсутствие прогностической значимости воспалительных индексов у пациентов с ОКСбпСТ с известными данными коронароангиографии.

На основании проведённого анализа когорты, насчитывающей около 6 тысяч пациентов, построена прогностическая модель, превосходящая по точности широко используемую и рекомендуемую

шкалу GRACE, таким образом, сформирована методология разработки специфичной для конкретной популяции прогностической модели, превосходящей рекомендуемые. Безусловно, внедрение и эффективность использования таких моделей – предмет дальнейших исследований.

В проспективной группе было изучено влияние различных предикторов прогноза на частоту развития комбинированной конечной точки в течение годового периода наблюдения (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Важно, что средний балл по шкале GRACE в группе с неблагоприятными событиями составил 126 (как известно, высокому уровню риска соответствует показатель выше 140 баллов), что подчёркивает ограниченную информативность традиционно используемых шкал риска.

Установлена неблагоприятная прогностическая роль многососудистого поражения и подтверждена необходимость проведения полной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарного русла. Что практически важно, рассчитана граница оптимального периода для проведения полной (поэтапной) реваскуляризации миокарда. Анализ результатов психологического тестирования продемонстрировал значимый вклад депрессии в риск развития неблагоприятных исходов.

Практическая значимость исследования заключается в возможности непосредственной трансляции его результатов в клинические алгоритмы.

Наиболее весомым вкладом является разработка клинико-ангиографических фенотипов высокого риска, которая служит основой для персонализации лечебно-профилактической тактики, позволяя дифференцированно подходить к интенсификации медикаментозной терапии, выбору методов реваскуляризации и организации мультидисциплинарного наблюдения для конкретных категорий пациентов.

Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены результатами апробации на ведущих отечественных (Российский национальный конгресс кардиологов, 2023-2025) и международных (Great Wall International Cardiology Conference, 2023-2024) конференциях. Основные положения диссертации изложены в 5 публикациях в рецензируемых научных журналах.

Структура и содержание диссертации

Представленная диссертационная работа изложена на 107 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В работу включены клинические примеры, иллюстрирующие дифференцированный подход к ведению пациентов с различными фенотипами ОКСбпСТ и демонстрирующие практическую реализацию полученных автором выводов. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 17 рисунками. Библиографический список содержит 153 источника, большинство из которых опубликованы в течение последних пяти лет, что подчеркивает актуальность исследования.

В главе «Обзор литературы» проанализированы ранее проведенные исследования по изучаемой проблеме, отражены их ограничения и противоречивость результатов, обоснована актуальность диссертационной работы и сформулирована гипотеза о возможной взаимосвязи изучаемых показателей. Четко сформулированы цель и задачи исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна исследования, критериев включения и исключения пациентов, основные методы, применявшиеся в работе, а также детальное описание статистического анализа, включая этапы первичной обработки данных, методы описательной статистики, выполнение кластерного анализа, ROC-анализ, построение регрессионных моделей, а также методы машинного обучения и проведение кросс-валидации.

Результаты работы изложены последовательно, согласно поставленным задачам, иллюстрированы таблицами и рисунками. В ретроспективном исследовании проведен анализ предикторов госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпСТ с построением прогностической модели, кросс-валидацией и интерпретацией полученных данных методом SHAP-анализа. В проспективной части исследования рассмотрены ангиографические предикторы неблагоприятного течения ОКСбпСТ в отдаленном периоде, проведен анализ сроков полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении, представлены факторы остаточного риска и выделены

клинико-патогенетические фенотипы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор сопоставляет результаты своего исследования с данными отечественных и зарубежных работ, обосновывает выдвинутые гипотезы, а также обосновывает задачи для проведения последующих исследований, что свидетельствует о вовлеченности автора в изучаемые проблемы.

Выводы логично вытекают из поставленных задач и полученных результатов. Практические рекомендации отражают значимость работы для современной кардиологии.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Работа широко апробирована, результаты представлены автором в устных докладах на российских и международных научных конференциях.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Диссертация заслуживает высокой оценки.

В порядке дискуссии представляется целесообразным обсудить следующие вопросы:

1. Включали ли Вы в исследование пациентов без гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий? Если да, то каковы были клинические особенности этих пациентов и их прогноз в сравнении с основной группой?
2. Отличался ли госпитальный и отдаленный прогноз заболевания у пациентов с нестабильной стенокардией и пациентов с ИМ бпST?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Недбаевой Дарьи Николаевны на тему «Клинико-патогенетические фенотипы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и их прогностическое значение», выполненная под руководством д.м.н., доцента Кухарчик Г.А. и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – «Кардиология» (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей в себе новое решение актуальной научно-практической задачи – оценки индивидуального прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на основе выделения и комплексной оценки клинико-патогенетических фенотипов,

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым пунктом 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

заведующая кафедрой факультетской терапии, директор института сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

Tracy

Подпись д.м.н., профессора С.А. Болдуевой заверяю

Мечникова
Бович

[Handwritten signature]

8