

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертацию Тукиш Ольги Викторовны «Прогнозирование
отдаленных исходов острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого
и старческого возраста (по данным 5-летнего проспективного клинико-
эпидемиологического исследования)», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

14.01.05 - кардиология

Актуальность избранной темы. Разработка методологических подходов к оптимизации лечения пациентов пожилого и старческого возраста приобретает все большую актуальность в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста ставит перед практикующими врачами сложные задачи выбора оптимальной тактики лечения этой категории пациентов, и в первую очередь это касается больных с инфарктом миокарда (ИМ). Для большей части клинических исследований, посвященных вопросам медикаментозной и тем более инвазивной стратегии лечения ИМ, старческий возраст вообще являлся критерием исключения. Поэтому существующие на сегодня доказательные алгоритмы лечения ИМ не отражают истинную картину клинической ситуации у больных пожилого и старческого возраста, а использование общепринятых клинических рекомендаций у данной категории пациентов оставляет много нерешенных вопросов. Своевременная адекватная реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии и проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), безусловно, являются приоритетными подходами в лечении ИМ, однако высокоэффективная инвазивная стратегия у больных пожилого и особенно старческого возраста применяется необоснованно редко, несмотря на то, что именно эти пациенты имеют наибольший риск постинфарктных осложнений и наихудший прогноз.

В этой связи чрезвычайную важность приобретает изучение факторов, имеющих значимое прогностическое влияние на течение постинфарктного

периода у лиц старших возрастных групп. Несомненно, персонифицированный подход к лечению, который приветствуется современным научно-медицинским сообществом, приобретает большую актуальность у этих пациентов, учитывая возрастные особенности в виде накопления большого количества факторов риска, отягощенного коморбидного фона, частого наличия когнитивных нарушений. Только с учетом всего вышеперечисленного возможно добиться улучшения эпидемиологических показателей острого ИМ и качества жизни пациентов данной возрастной категории после перенесенной коронарной катастрофы. При этом максимально объективная информация может быть получена при проведении эпидемиологических и наблюдательно-популяционных исследований, дающих возможность проспективного наблюдения за пациентами в течение неограниченно долгого времени. Примером такой программы является «Регистр острого инфаркта миокарда», который обеспечивает популяционный масштаб исследования без искусственных ограничений в формировании анализируемой когорты.

Таким образом, в свете нынешней демографической ситуации и объективного недостатка знаний в области изучения инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста, актуальность темы диссертации, посвященной прогнозированию отдаленных исходов ИБС и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде у лиц пожилого и старческого возраста, не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Тукиш О.В. выполнена в рамках плановых НИР отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ по стандартной программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». Направленность исследования полностью соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которой является увеличение продолжительности жизни населения и длительное сохранение его

работоспособности. Протокол исследования одобрен этическим локальным Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии ТНИМЦ (протокол № 125 от 10.10.2014 г.).

Новизна научных исследований, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые на основании эпидемиологических данных населения среднеурбанизированного города Западной Сибири проведен комплексный анализ течения ОИМ у лиц пожилого и старческого возраста.

Установлено, что пятилетняя летальность пациентов пожилого и старческого возраста почти в 2 раза превышает аналогичный показатель среди лиц моложе 60 лет и составляет 42,4%. Выявлено, что одним из факторов высокой летальности является низкая диагностическая значимость биохимических маркеров миокарда, в частности, у трети пациентов МВ-КФК оставалась в пределах референсных значений, а уровень тропонина I превышал предельно допустимые значения лишь в половине случаев. При этом ложно-отрицательные результаты биохимических маркеров на фоне широкой распространенности атипичной клинической картины заболевания (почти 20% случаев) приводят к более частой госпитализации пациентов в непрофильные лечебные учреждения.

Показано, что пациентам пожилого и старческого возраста значительно реже (в 1,5 раза), чем больным моложе 60 лет, проводится интервенционная реваскуляризация в остром периоде ИМ, которая, вместе с тем, в 2 раза улучшает показатели отдаленной выживаемости у данной категории пациентов. При этом женщинам данной возрастной группы ЧКВ проводятся еще реже (45,3% против 33,3%, $p = 0,048$), при сопоставимой отдаленной прогностической эффективности данной процедуры.

Впервые выявлено, что предикторами летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ, являются возраст старше 75 лет, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², наличие перенесенных ИМ и ОНМК в анамнезе, развитие левожелудочковой недостаточности в остром периоде ИМ, а также

отсутствие назначения статинов, двойной антиагрегантной терапии и иАПФ после перенесенного ИМ.

Интересным, и вместе с тем, важным обстоятельством явилось то, что отсутствие адекватного ведения и регулярного амбулаторного наблюдения за пациентами данной возрастной группы после перенесенной коронарной катастрофы увеличивает шансы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 5,5 раз. Наряду с другими важными предикторами неблагоприятного течения постинфарктного периода, такими как возраст, коморбидная патология, в частности, снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73м², ХСН II А стадии и выше, осложненное течение острого периода заболевания, данное обстоятельство не может оставаться без внимания.

Проведенный анализ позволил автору с помощью метода логистической регрессии сформулировать математическую модель, расчет которой стратифицирует категорию пациентов с высоким риском летального исхода, что должно быть использовано для повышения эффективности профилактических мер в постинфарктном периоде.

Полученные результаты определяют новизну исследования в рамках специальности 14.01.05 – кардиология, а именно п. 3 «Заболевания коронарных артерий», п. 12 «Возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы» и п. 15 «Эпидемиология. Профилактическая кардиология».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель и задачи исследования убедительно обоснованы и полностью решены в проведенном исследовании. Научные положения и практические рекомендации основываются на достаточном клиническом материале – 1640 пациентов с ОИМ из Регистра ОИМ за 2008-2009 гг., из которых 62,7% (n=1028) составили лица пожилого и старческого возраста, что также подчеркивает актуальность проведенного исследования. Проведен анализ доступных источников информации – историй болезни, амбулаторных карт, протоколов

патологоанатомических исследований и актов судебно-медицинских экспертиз, интервью родственников пациентов и возможных свидетелей клинического случая. Диагноз ОИМ верифицирован по критериям современных клинических рекомендаций и результатам аутопсий.

Использование автором современных методов клинического исследования и статистической обработки, достаточный клинический материал и системный подход к анализу данных позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов.

Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 и состоит из введения, четырех глав собственных результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 183 страницах машинописного текста, достаточно иллюстрирована. Список использованной литературы содержит 131 отечественных и 100 зарубежных источников.

Во введение приведены сведения в пользу актуальности данного исследования, сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту, научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая ценность, а также методология исследования, степень достоверности полученных результатов, апробация материалов и реализация результатов, отражен личный вклад автора.

В первой главе представлен всесторонний обзор литературы, оценены возможности прогнозирования отдаленных исходов острого ИМ у изучаемой категории пациентов с использованием современных статистических программ; продемонстрирована противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных, относительно изучаемой проблемы.

Во второй главе подробно представлены материал и методы исследования. Основным преимуществом работы явилось использование в качестве первичного источника данных информационно-аналитической базы «Регистр острого инфаркта миокарда», что позволило автору включить в исследование всех больных, перенесших инфаркт миокарда в г. Томске в

2008-2009 годах. Материалом исследования послужила достаточно объемная выборка 1640 случаев заболевания острым ИМ. Грамотно спланированный дизайн исследования, сплошное включение пациентов, применение эпидемиологических и современных статистических методов обработки данных отражает объективность полученных результатов.

Описание результатов собственных исследований и их обсуждение последовательно изложено в трех главах диссертации, посвященных изучению основных эпидемиологических показателей острого ИМ, особенностей клинического течения заболевания и постинфарктного периода у лиц пожилого и старческого возраста. Детально описаны этапы создания способов прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода в отдаленном постинфарктном периоде, с включением в статистический анализ большого количества факторов для каждой из предлагаемых моделей. Все выявленные предикторы были дополнительно изучены с использованием анализа выживаемости методом Каплана-Майера и наглядно представлены в диссертации. Полученные результаты иллюстрированы таблицами, рисунками и графиками и обсуждены в сопоставлении с данными литературы. На основании современных статистических методов установлена совокупность факторов (анамнестических, клинических, параклинических), оказывающих влияние на клиническое течение постинфарктного периода и исход заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда. Наиболее значимые из этих факторов вошли в качестве переменных в прогностические математические модели, предназначенные для определения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда.

Современная статистическая обработка, использование адекватных методов математического моделирования обеспечила достоверность результатов и позволила сформулировать корректные выводы и практические рекомендации.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов. В ходе выполнения данной квалификационной работы были получены новые теоретические знания, раскрывающие причины неблагоприятного прогноза и летальности у пациентов ИМ пожилого и старческого возраста. Использование полученных в работе данных, несомненно, будет способствовать раннему выявлению лиц с повышенным риском развития неблагоприятных исходов ОИМ, проведению у них адекватной коррекции прогностически значимых факторов риска, своевременному и грамотному назначению базисной терапии врачами на амбулаторном этапе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Представленные в работе результаты Регистра ОИМ необходимо учитывать при организации лечебного процесса пациентам пожилого и старческого возраста, что позволит выявить недостатки на разных этапах оказания медицинской помощи, определить основные векторы их коррекции и в конечном итоге повысить качество лечения, реабилитации и профилактики ССЗ.

Результаты научного исследования рекомендуется оформить в виде методических рекомендаций или пособия для врачей, которые могут быть использованы в качестве учебных материалов для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов, а также при осуществлении последипломной подготовки специалистов по профилю «кардиология».

Публикация результатов диссертации и личный вклад автора. Основные положения работы опубликованы, всего по теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК РФ, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских диссертаций.

Автор лично принимала участие в разработке дизайна исследования, непосредственно проводила анализ медицинской документации для определения критериев включения пациентов в исследование,

статистическую обработку данных и интерпретацию полученных результатов, оформление публикаций и апробации в виде докладов на международных, российских и региональных конференциях.

Автореферат полностью отражает основные научно-практические положения диссертации.

Принципиальных недостатков в рецензируемой работе не обнаружено. Всё перечисленное выше позволяет дать анализируемой диссертации О.В. Тукиш безусловно позитивную оценку, а изложенные ниже вопросы имеют исключительно дискуссионный характер.

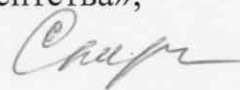
1. Какими причинами объясняется более высокая догоспитальная летальность у лиц молодого возраста по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста (27,5 vs 17, 6%), несмотря на то, что длительность догоспитального этапа от момента начала симптома до госпитализации у молодых была значимо меньше?
2. Почему, на ваш взгляд, уровень биохимических маркеров некроза миокарда даже на высоте остроты ИМ почти у половины больных пожилого возраста не превышал нормативных значений?

Заключение

Таким образом, диссертация Тукиш Ольги Викторовны на тему «Прогнозирование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста (по данным 5-летнего проспективного клинико-эпидемиологического исследования)», является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста, имеющей существенное значение для кардиологии. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №

842, в редакциях Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. № 748, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология.

Руководитель терапевтического отделения
Филиала «Томский научно-исследовательский
институт курортологии и физиотерапии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Сибирский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства»,
д.м.н.



И.Н. Смирнова

28.04.2018

Подпись И.Н. Смирновой «Заверяю»
Заместитель генерального директора
по научно-клинической работе
ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России,
д.м.н.



Н.Г. Абдулкина

634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1,
тел 3822-90-65-05, факс: 3822-51-21-15,
e-mail: [irin-smirnova@yandex.ru/](mailto:irin-smirnova@yandex.ru)