

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента Кокова Леонида Сергеевича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего отделением лучевой диагностики Государственного Бюджетного Учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский Институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы на диссертационную работу Рисбера Романа Юрьевича «Профилактика осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве у больных ишемической болезнью сердца» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – «Сердечно-сосудистая хирургия».

Диссертация является клинической научной работой, выполненной в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Актуальность темы исследования.**

Актуальность темы не вызывает сомнений в связи с огромным распространением ишемической болезни сердца (ИБС), ее лидирующими позициями в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения во всем мире. В настоящее время сохраняется необходимость поиска новых и оптимизация имеющихся средств диагностики, лечения, профилактики ишемической болезни сердца.

Хирургическое лечение ИБС, направленное на восстановление просвета коронарных артерий, является одним из надежных и результативных методов лечения, особенно, в отношении наиболее тяжелых групп пациентов. Этот метод не только увеличивает выживаемость, но и улучшает качество жизни пациентов.

Последние годы ознаменовались бурным прогрессом рентгенэндоваскулярной хирургии, количество вмешательств растет, при этом отмечается расширение показаний к чрескожному коронарному вмешательству, процедуру проводят при поражении ствола левой коронарной

артерии, многососудистом поражении, а также сниженной функции левого желудочка. Несмотря на огромный опыт специалистов, проблема различного рода осложнений, возникающих на разных этапах стентирования коронарных артерий, остается весьма актуальной, и требует дальнейшего изучения.

### **Научная новизна исследования:**

Благодаря созданной эффективной системе диспансерного наблюдения больных после лечения ИБС с использованием инновационных идей и на основе сбора и обработки данных в режиме реального времени автор четко обозначил прогностическую систему, учитывающую значительное количество факторов, способных повлиять на исход хирургического лечения, при этом выявлен ряд значимых прогностических предикторов.

Впервые на большом клиническом материале на основе комплексных инструментальных и лабораторных показателей выявлены основные предикторы наиболее часто встречающихся осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве. На основании этих данных, используя бинарную логистическую регрессию, автор построил математические модели осложнений с высокой корректностью прогноза.

Впервые доказано положительное влияние на прогноз, рутинного использования оптической когерентной томографии при имплантации внутрисосудистых рассасывающихся каркасов.

Впервые установлена роль мышечного миокардиального моста в развитии тромботических осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), разработан способ измерения давления в мышечном мостике, впервые разработано устройство для измерения прочности коронарного стента с имитацией воздействия мышечного миокардиального моста в эксперименте.

Автором проведена серьезная оценка эффективности предложенных внедрений и инноваций, базирующаяся на применении метода S-образных кривых.

### **Практическая значимость работы:**

Автором проведена оптимизация методики чрескожного коронарного вмешательства с учетом дополнительных прогностических факторов, не учтенных в уже существующих методических рекомендациях. Определена прогностическая ценность влияния инструментальных и лабораторных показателей на такие осложнения, как: феномен *no-reflow*, тромбоз коронарного стента, нарушения ритма сердца, диссекция коронарной артерии, перфорация коронарной артерии, рестеноз в коронарном стенте.

При помощи ROC анализа выявлены наиболее специфичные и чувствительные предикторы осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве у больных ишемической болезнью сердца. Для построения моделей прогнозирования наиболее часто встречающихся осложнений при стентировании коронарных артерий, автором использована бинарная логистическая регрессия, при помощи которой были построены математические модели с высокой точностью прогноза того или иного осложнения операции.

Предложены и внедрены методы профилактики, направленные на снижение риска при имплантации внутрисосудистого рассасывающегося каркаса, которые позволили оптимизировать технику вмешательства путем оценки эксцентричности и полноты раскрытия внутрисосудистого каркаса.

Определено влияние рутинного использования оптической когерентной томографии на ранний и поздний послеоперационный период у пациентов, которым имплантирован внутрисосудистый рассасывающийся каркас.

Предложен интраоперационный метод измерения давления мышечного миокардиального моста на коронарную артерию.

Предложено устройство для измерения силы воздействия мышечного миокардиального моста на разные по дизайну коронарные стенты, выполнена модель мышечного миокардиального моста.

## **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Автором четко и корректно сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм исследования, использованы современные инструментальные и клинические методы исследования.

Проведенное исследование является в своем роде уникальным проспективным, осуществляемым в течение длительного времени: с 2006 года по настоящее время, охватывающим всю территорию Республики Башкортостан, включающим значительное число наблюдений - 6725 человек.

Для обработки полученных результатов использованы современные методы математического моделирования, проведен адекватный статистический анализ.

Полученные данные были представлены научной аудитории и практическим врачам в виде значительного количества публикаций, выступлений на авторитетных, отечественных и международных, конференциях.

Все высказанное свидетельствует о несомненной достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций.

## **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 346 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, 7 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, заключения, библиографического списка, иллюстрирована 82 рисунками и 53 таблицами. Библиографический указатель содержит 364 источника, из них 108 – отечественные и 256 зарубежные источники.

По теме диссертации опубликовано 48 научных работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (16 публикаций), имеется 12 патентов на изобретение.

## **Глава 1 «Литературный обзор»**

Глава «Литературный обзор» написана четким, ясным, живым языком. Автор представил обзор сложившейся ситуации на территории нашей страны и за рубежом в отношении эпидемиологических показателей ИБС, состояния вопросов диагностики и лечения ИБС, консервативного и хирургического. Приведен краткий исторический обзор хирургического лечения ишемической болезни сердца. Обоснована необходимость прогнозирования течения ИБС и ее исходов. Проанализированы известные осложнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на различных периодах хирургического вмешательства, приведена их частота.

Показаны данные о влиянии сопутствующих заболеваний на развитие осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, сочетанное атеросклеротическое поражение сонных артерий и др.).

Описаны применяемые в настоящее время профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение, и устранение неудовлетворительных результатов при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца.

## **Глава 2 Материалы и методы**

Подробно описаны все использованные клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, приведены прогностические шкалы, применяемые согласно действующим рекомендациям и протоколам.

Автор дает полную характеристику исследованной популяции пациентов.

Представлен дизайн исследования для плановых и экстренных пациентов, которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство.

Обозначены критерии включения и исключения пациентов в исследование.

Приведена методика и дана характеристика сбора подробностей хирургического вмешательства, интегрированная в электронную форму истории болезни.

Обработка результатов проведена с использованием математического анализа и современных статистических способов анализа данных. Для построения математических моделей прогнозирования использован ROC – анализ с построением кривых, а также бинарная логистическая регрессия. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм ( $\sigma$ ). Для определения формы распределения показателей автор использовал метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. При сравнении качественных признаков применяли  $\chi^2$  и точный критерий Фишера.

### **Глава 3 Предикторы развития интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений при плановом стентировании коронарных сосудов**

Вначале автором проанализированы уже известные по литературным данным осложнения при плановом чрескожном коронарном вмешательстве, и факторы, влияющие на результат ЧКВ. К этим факторам отнесены: возраст, пол, длина поражения, диаметр стентируемого участка, сопутствующая

патология, параметры эхокардиографии и ультразвукового исследования, лабораторные показатели.

Далее проведен поиск возможных факторов с применением дисперсионного анализа, по результатам которого были определены наиболее значимые «нетрадиционные» прогностические факторы, исследованные дополнительно более подробно.

Предложен способ прогнозирования отдаленных результатов стентирования коронарных артерий.

Проведена сравнительная характеристика лабораторных показателей в группах в зависимости от осложнений планового чрескожного коронарного вмешательства.

Для изучения наиболее частых предикторов и разработки прогноза осложнений при плановом стентировании коронарных артерий был проведен ROC- анализ с построением кривых, при этом были установлены наиболее значимые параметры для построения моделей прогнозирования у плановых пациентов. После чего в исследовании была использована бинарная логистическая регрессия и построены математические модели с высокой точностью прогноза у исследуемых пациентов.

Работа доказала необходимость расширения перечня прогностических факторов целым рядом до сих пор не учитываемых позиций.

Наглядно проиллюстрирована необходимость адекватно взвешивать колоссальное количество факторов одновременно для предупреждения наиболее часто встречающихся осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве. При этом учтены как наиболее часто возникающие осложнения при плановом чрескожном коронарном вмешательстве, так и более редкие, но потенциально опасные осложнения.

## Глава 4 Предикторы развития интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений при экстренном стентировании коронарных сосудов

Во второй фрагмент исследования вошли 4028 пациентов с нестабильными формами ишемической болезни сердца, которым экстренно выполнялось чрескожное коронарное вмешательство.

Автором проведен глубокий анализ наиболее часто возникающих осложнений в интраоперационном, раннем послеоперационном и позднем периоде. Ведущим интраоперационным осложнением являлся феном *no-reflow*, наиболее частым поздним осложнением, являлся рестеноз в коронарном стенте. Учитывая экстренность манипуляции, при остром коронарном синдроме отмечалась тенденция к большему количеству осложнений у данной когорты пациентов.

После выявления наиболее значимых осложнений ЧКВ при остром коронарном синдроме, выполнен корреляционный анализ зависимости количества и тяжести осложнений по таким факторам, как возраст пациента, пол, сопутствующая патология, данные эхокардиографии и ультразвукового дуплексного сканирования, лабораторных показателей, диаметра имплантированного стента и длины стентированного участка артерии. При этом установлены корреляционные связи риска развития интраоперационных осложнений с показателями эхокардиографии и в меньшей степени с данными лабораторных исследований.

Используя современные методы доказательной медицины, на основе проведенного анализа автор построил математические модели прогнозирования основных осложнений при экстренном чрескожном коронарном вмешательстве.

Проведен анализ влияния новых методов лечения острого коронарного синдрома на госпитальную летальность после их внедрения в практику Республиканского кардиологического центра.

## Глава 5 Влияние оптической когерентной томографии на краткосрочный и долгосрочный прогноз при имплантации биодеградируемых сосудистых каркасов

В данной главе проведен анализ осложнений при имплантации внутрисосудистых рассасывающихся каркасов. Выполнена оценка рутинного использования оптической когерентной томографии на краткосрочный и долгосрочный прогнозы вмешательства.

Предложен способ измерения индекса эксцентричности для профилактики тромботических осложнений при имплантации скаффолда.

Предложен способ оценки оптимального раскрытия внутрисосудистого рассасывающегося каркаса.

## Глава 6 Влияние «мышечного миокардиального моста» на развитие осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве

В главе автором выполнен анализ пациентов с подтвержденным по данным коронароангиографического исследования наличием миокардиального мышечного моста в передней межжелудочковой артерии. Установлено негативное влияние данной анатомической аномалии на прогноз чрескожного коронарного вмешательства, при этом доказано, что мышечный мостик может являться предиктором тромбоза в имплантированном коронарном стенте. В главе представлен клинический случай острого инфаркта миокарда у пациента с мышечным миокардиальным мостом.

Предложен способ выбора адекватного стента при стентировании зоны мышечного моста, который достигается путем интраоперационного измерения давления в мышечном миокардиальном мосте и сопоставлением полученных данных с радиальной жесткостью коронарного стента.

Разработано устройство для оценки прочности коронарных стентов для возможности установки их в зону мышечного мостика.

В эксперименте воспроизведена модель воздействия мышечного миокардиального моста на разные типы коронарных стентов. Получены убедительные результаты.

## **Глава 6 Информационная система как участник консилиума**

Предложена система анализа с механизмом обратной связи, учитывающая совокупное влияние значительного количества прогностических факторов на отдаленные результаты реваскуляризации миокарда на всех этапах лечения, в режиме непрерывного временного потока. Эффективность работы системы проанализирована по результатам лечения 5109 пациентов. Автором сформирована нейронная сеть, которая за время исследования была обучена и валидизирована. Далее была сформулирована функция о принятии решения, проведено ее тестирование на выборке из умерших и выживших пациентов. По полученным данным сравнены точки зрения консилиума и нейронной сети при выборе решения.

В результате проведенной работы сформулирован объединенный алгоритм о принятии решения о реваскуляризации, состоящий из трех этапов: первый - принятие решения на основе существующих рекомендаций, второй - при наличии спорного решения – использование нечеткой логики нейронной сети. Последним этапом является окончательный выбор решения, проведение лечения, с последующим обязательным диспансерным наблюдением за пациентами, учет механизма обратной связи по результатам процедуры.

Создана система обратной связи, состоящая из трех составляющих: регистра со значимыми факторами, принятыми решениями и результатом лечения, процессом машинного обучения этой выборкой, использование результатов машинного обучения как советчика на консилиуме HEART TEAM. Правильный сбор обучающей матрицы из факторов, влияющих на принятие решения, самих решений и отдаленных результатов лечения на основании решений позволяет из простых алгоритмов искусственного

интеллекта построить модель, которая не только предсказывает решение, но и обращает внимание на возможную ошибку.

## **Глава 7 Обсуждение результатов исследования**

В данной главе автор провел краткий литературные обзор исследуемой проблемы, сравнив полученные результаты с данными современной отечественной и зарубежной литературы. Обозначил основные результаты диссертационной работы.

Автор разработал и внедрил в практику несколько новых лечебных и диагностических методик: способ загрудинной инфильтрационной анестезии, способ оценки адекватного раскрытия коронарных стентов, оценку визуализации состояния стентов.

Оценка эффективности вышеперечисленных способов диагностики и лечения проведена методом S-образных кривых.

В результате, после внедрения первичного ЧКВ при ОКС в 2002 г. госпитальная летальность снизилась за год на 1,8% (с 7,1 до 5,3%), а к 2008 г. – до 3,4%. Совершенствование методов оказания медицинской помощи, а также анализ данных обратной связи по результатам лечения позволили снизить госпитальную летальность от ишемической болезни сердца в 4,5 раза за 1999-2015 годы.

Полученные прогностические модели позволили снизить риск возникновения феномена *no-reflow* на с 3,1 % до 2,1% при плановых операциях, и с 23,7% до 14 % для экстренного чрескожного коронарного вмешательства; тромбоз коронарного стента с 0,69 % до 0,4 % у пациентов с стабильными формами ишемической болезни сердца, и с 1,5 % до 1 % у больных с острым коронарным синдромом; рестеноз коронарного стента с 16,3% до 12 % у пациентов, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство в плановом порядке и с 5,6 % до 4,1 % у экстренных больных.

**В заключении** изложены основные положения работы. Сделанные автором **выводы** четко сформулированы, соответствуют целям и задачам, логичны, отражают научную новизну. **Выводы и практические рекомендации** полностью раскрывают вопросы, поставленные в задачах исследования.

#### **Автореферат соответствует основным положениям диссертации**

Результаты диссертации полно и в достаточной степени опубликованы в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации. Кроме того, работу отличает внушительное количество патентов РФ на изобретение.

#### **Сведения о внедрении полученных результатов в практику**

Полученные результаты диссертации внедрены в лечебный процесс в ГБУЗ Республиканский кардиологический центр и ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В работе отмечается незначительное количество стилистических, орфографических, ошибок. Данные недочеты нисколько не умаляют научной ценности исследования, являются легко устранимыми.

#### **Заключение**

Диссертация Рисберга Романа Юрьевича на тему «Профилактика осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве у больных ишемической болезнью сердца» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, содержащее решение научной проблемы – оптимизации лечения больных ишемической болезнью сердца путем снижения послеоперационных осложнений, имеющей важное значение для развития сердечно-сосудистой хирургии, внедрение вносит веский вклад в развитие здравоохранения страны.

Представленная диссертация по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к публичной защите в диссертационный совет Д 208.061.06, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия».

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужденены на заседании  
отделения лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой  
помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города  
Москвы» «29» марта 2019 года, протокол № 4.

Официальный оппонент,  
заведующий отделением  
лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП  
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Подпись Кокова Л.С. заверяю  
Ученый секретарь ГБУЗ «НИИ СП  
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», до

«18» август 2019 г.

Л.С. Коков



 Г.В. Булава

129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Тел.: 8(495) 625-38-97, e-mail: leonid.kokov@gmail.com