

ОТЗЫВ

официального оппонента

начальника кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» МО РФ доктора медицинских наук профессора Тыренко Вадима Витальевича по диссертации Седовой Екатерины Викторовны на тему: «Острый коронарный синдром у пациентов, страдающих старческой астенией: диагностика и лечение», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность избранной темы. Демографические тенденции в мире в последние десятилетия четко обозначили проблему пожилых пациентов. Возрастной состав населения меняется в сторону преобладания лиц пожилого и старческого возраста, особенно среди женщин. В настоящее время 10 % всей мировой популяции составляют пожилые люди. Прогнозируется, что в недалеком будущем эта пропорция увеличится до 30 %. Уровень заболеваемости с возрастом растет. По данным эпидемиологических исследований, практически здоровые люди среди пожилого населения составляют примерно 9%, остальные страдают различными заболеваниями. Сегодня не менее 1/2 пациентов, обращающихся за терапевтической помощью, составляют лица пожилого и старческого возраста. Большинство из них подвержены таким распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям, как артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы и шеи, ишемическая болезнь сердца и другие. Ведущей патологией в структуре сердечно-сосудистых заболеваний является ИБС. Заболеваемость стенокардией за последние годы увеличилась на 40,5 %, а острым инфарктом миокарда на 15,3 %. Ежегодная смертность среди больных старше 65 лет составляет 2-3 %. На сегодня недостаточно данных современных масштабных рандомизированных клинических исследований, посвященных данному заболеванию у пожилых больных (их доля составляет суммарно < 10%).

Наиболее грозным проявлением ишемической болезни сердца является острый коронарный синдром, который проявляется в двух основных формах: ОКС с элевацией сегмента ST и ОКС без элевации сегмента ST. Целый ряд работ свидетельствует о неблагоприятном сочетании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом старческой астении или старческой преастении. В ряде публикаций отмечается, что наличие у пациента ИБС сопровождается трехкратным увеличением

частоты развития старческой астении. С другой стороны, отмечено четкое отрицательное прогностическое значение старческой астении и даже ее отдельных компонентов (саркопении, уменьшения подвижности) в отношении выживаемости больных с ишемической болезнью сердца, что актуализирует данную диссертационную работу.

Научная новизна диссертационного исследования. Впервые в данном исследовании высказана и подтверждена гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы как у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, так и у больных с острым коронарным синдромом с подъемом ST.

Установлен факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении.

Проведено патофизиологическое обоснование введения в медикаментозный компонент лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте сочетанного применения метаболических цитопротекторов и агонистов дофаминовых D2/D3 рецепторов.

Достоверность полученных результатов подтверждается грамотным построением дизайна научного исследования, применением современных методов медицинской статистики, а также достоверным объёмом статистической выборки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Тема представленной диссертационной работы Седовой Е.В. полностью отвечает требованиям по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Все положения, выносимые на защиту, чётко обоснованы в тексте диссертации. Лечебно-диагностическая модель ведения пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом и старческой астенией разработана в рамках международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience”. В исследование было включено 2033 пациента на протяжении 2011-2015 годов. Пациенты были обследованы с помощью лабораторных и инструментальных методов, была оценена стратификация риска развития неблагоприятных событий по шкале GRACE, выявлен риск по шкале SYNTAX, определены сопутствующие заболевания и поражение сосудистого русла. Созданная модель сочетанного применения цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов была применена у 212 пациентов пожилого и старческо-

го возраста. Диссертация заканчивается пятью выводами, которые логично вытекают из существа исследования и являются краткой констатацией решения поставленных задач.

Практические рекомендации обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведённого научного исследования и полученных достижений.

В данной диссертационной работе осуществлен подробный статистический анализ данных, что определяет высокую степень достоверности полученных результатов. Сопутствующие элементы описания и статистического анализа выполнены автором лично, при этом использован пакет программ Statistica 7.0.

Научно-практическая значимость диссертационной работы. При возникновении острого коронарного синдрома и поступлении пациента пожилого и старческого возраста в стационар целесообразно провести специализированный гериатрический осмотр с использованием компьютерной балльной оценки старческой астении – затем оценить риски неблагоприятных исходов с учётом гериатрического статуса – дополнить лечебную стратегию метаболитическим цитопротектором (например, триметазидином) и агонистом дофаминовых D2/D3 рецепторов (например, пирибедилом) для нормализации нейроэндокринного баланса, улучшения гериатрического статуса, снижения степени и прогрессирования синдрома старческой астении.

Применение дополнительных критериев в прогнозировании рисков неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме на основе исследования старческой астении и ее компонентов позволяет своевременно оптимизировать лечебную тактику, предотвратить развитие и/или прогрессирование старческой астении и улучшить прогноз. Проведение специализированного гериатрического обследования пациентов пожилого и старческого возрастов с острым коронарным синдромом, направленное на диагностику саркопении, мальнутриции и когнитивных расстройств при возникновении острого коронарного синдрома, а также через 1 и 6 месяцев от его возникновения, позволяет выявить факторы риска острого функционального дефицита и провести своевременные профилактические мероприятия.

Дополнение выбранной лечебной стратегии у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом приемом метаболитических цитопротекторов (например, триметазидина) на протяжении первого, второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 60 мг/сут + приемом

агонистов D2/D3 рецепторов (например, пирибедила) на протяжении второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 50 мг/сут при наличии преастении и в дозе 100 мг/сут при наличии старческой астении позволяет предотвратить прогрессирование саркопении, когнитивного дефицита, и, соответственно, улучшить гериатрический статус пациентов и их качество жизни и выживаемость.

Данные диссертационной работы Седовой Е.В. можно широко использовать в учебном процессе кафедр терапии, кардиологии и гериатрии высших медицинских учебных заведений, а также в диагностической и лечебной работе терапевтических и кардиологических отделений организаций здравоохранения.

Общая характеристика диссертации. Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы.

Работа изложена на 223 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 14 рисунками и 3 блок-схемами. Список литературы содержит 346 библиографических источников (183 отечественных и 163 зарубежных авторов).

Во введении обоснована актуальность и корректно сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

В главе 1 (обзор литературы) автором описаны вопросы современного состояния проблемы острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста, приведены данные о распространённости ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, подробно описаны современные подходы к тактике лечения острого коронарного синдрома у пациентов старших возрастных групп. Автором приведены особенности применения миокардиальных цитопротекторов и агонистов дофаминовых рецепторов у больных с острым коронарным синдромом, подходы к стратификации риска. Отдельная часть первой главы посвящена характеристике психологических параметров у лиц пожилого и старческого возраста при остром коронарном синдроме. Описан нейроиммуноэндокринный статус при синдроме старческой астении и остром коронарном синдроме. В заключении приведены возможности реабилитационно - терапевтических программ в гериатрической кардиологической практике при остром коронарном синдроме. Данная глава в должной мере отражает современное со-

стояние проблемы, акцентирует внимание на требующих разрешения вопросах и обосновывает содержание и логику исследования. Обзор подводит к пониманию важности и клинической значимости проводимого диссертационного исследования.

В разделе материалы и методы исследования подробно представлены методы клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Исследование выполнено в рамках международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience”, при этом автор являлся научным руководителем подпроекта «Острый коронарный синдром и старческая астения: прогнозы и промоция улучшения». Исследование выполнено путем ретроспективного, текущего и проспективного изучения регистров пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включенных в исследование “GIRAFFE” на протяжении 2011-2015 гг. Всего в данный регистр было включено 2033 пациента, в том числе: пациентов среднего возраста 1002 чел., пожилого возраста 698 чел., старческого возраста – 333 чел. Контрольная группа была представлена 116 людьми без выраженной, неосложнённой сердечно-сосудистой соматической патологии (пожилого возраста – 62 чел., старческого возраста – 54 чел. Также пациенты были разделены на группы с ОКС с подъёмом ST и ОКС без подъёма ST. Пациентам выполнялась электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография, биохимический анализ крови, включавший липидограмму, уровни показателей провоспалительных цитокинов - линейки интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10), ФНО-альфа, тропонина I и КФК, КФК-MB. Также оценивались шкалы прогнозирования TIMI и GRACE, гериатрический статус.

Дизайн исследования кратко представляется в следующем виде.

На первом этапе исследования были изучены риски неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении.

На втором этапе был проведен анализ результатов количественного определения в сыворотке крови пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом маркеров состояния нейроиммуноэндокринной системы.

На третьем этапе путем применения методов компьютерной хемогеномики было проведено обоснование использования метаболического цитопротектора триметазидина и агониста D2/D3 пирибедила.

На четвертом этапе была обоснована и внедрена модель оказания помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом, доказана ее эффективность.

Статистический анализ полученных данных адекватен цели и задачам исследования, проведен корректно с использованием набора взаимодополняющих инструментов и статистических пакетов. Все это делает достоверным и убедительным полученные результаты и выводы.

В третьей главе отражен возрастной анализ рисков при остром коронарном синдроме, показана роль синдрома старческой астении в повышении рисков смерти или инфаркта миокарда в краткосрочной и долгосрочной перспективах, проведен анализ влияния синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения. Показано, что возрастной фактор имеет самостоятельное значение в формировании прогноза исходов острого коронарного синдрома только в старческом возрасте, в пожилом же возрасте возрастной фактор имеет свое значение только при наличии синдрома старческой астении. Но в то же время, старческая астения является самостоятельным фактором повышенного риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома как в пожилом, так и в старческом возрасте.

В четвертой главе представлены показатели нейрогуморального статуса при остром коронарном синдроме у пациентов со старческой астенией. Приведен анализ содержания показателей таких факторов нейрогуморального статуса как фактор некроза опухоли α , интерлейкина- 1β , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-10 в зависимости от степени выраженности старческой астении и варианта развития острого коронарного синдрома (с и без подъема сегмента ST). При проведении анализа полученных данных продемонстрировано нарастание степени провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов при увеличении степени выраженности коморбидного синдрома старческой астении. Высказана гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы как у больных ОКС без подъема ST, так и у больных ОКС с подъемом ST, которая нашла количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови провоспалительных TNF- α и IL-6. Доказано, что концентрация IL-10 у пациентов с ОКС с подъемом ST может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма и присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению уровня активности

противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС с подъемом ST. Изучен феномен более высокой активности провоспалительной части цитокиновой системы больных ОКС с подъемом ST по сравнению с больными ОКС без подъема ST.

В пятой главе изучено сочетанное применение цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов во время оказания помощи больным пожилого и старческого возраста при остром коронарном синдроме. В результате компьютерного прогноза методами компьютерной хемотропики обосновано использование триметазидина и пирибедила в профилактике прогрессирования старческой астении и ее клинических последствий путем протективного воздействия на имеющийся нейрогуморальный дисбаланс. Приведены результаты апробации данной комбинации препаратов и показана ее эффективность в этой когорте пациентов.

В главе 6 (обсуждение полученных результатов) автор анализирует изложенные результаты исследования и проводит подробную интерпретацию ключевых результатов в контексте современных литературных данных.

Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам, логично отражают результаты проведенного исследования и подтверждаются фактическим материалом.

Практические рекомендации обоснованы и, безусловно, будут важны в работе отделений интенсивной терапии, кардиологических отделений.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в диссертации.

В целом, принципиальных замечаний, касающихся основных положений работы, нет, но хочется задать в порядке дискуссии 2 вопроса:

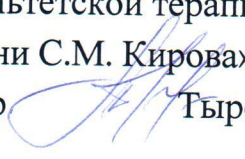
1. Как с точки зрения патофизиологии Вы можете объяснить тот факт, что старческая астения является самостоятельным фактором повышенного риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома как в пожилом, так и в старческом возрасте?
2. Как Вы считаете, оправдано ли использование методик с применением компьютерной балльной оценки гериатрического статуса для выявления синдрома старческой астении сразу же при поступлении пожилого пациента в стационар для определения той или иной тактики ведения пациента (ЧКВ, АКШ или тромболизис)?

Заключение. Диссертационная работа Седовой Екатерины Викторовны на тему: «Острый коронарный синдром у пациентов, страдающих старческой астенией: диагностика и лечение», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важных научно-практических проблем тактики ведения пациентов старших возрастных групп с острым коронарным синдромом и старческой астенией.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Седовой Екатерины Викторовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

Начальник кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

доктор медицинских наук, профессор  Тыренко Вадим Витальевич

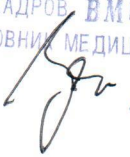
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6

Телефон: 8(812) 329-71-36

E-mail: vmeda-nio@mail.ru

Подпись профессора В.В.ТЫРЕНКО заверяю

«16» октября 2017 г.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ
 А. ШЫМБАЛЕНКО

