

## ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Диссертационная работа Седовой Е.В. посвящена актуальной проблеме комплексной тактики ведения пациентов старших возрастных групп с острым коронарным синдромом, страдающим старческой астенией. В структуре заболеваемости болезней системы кровообращения ишемическая болезнь сердца занимает первое место, которая у лиц пожилого возраста составляет 2/3 среди всех причин смерти от заболеваний сердца и 70% среди всех заболеваний. В последние годы наблюдается тенденция к росту количества и доли лиц пожилого возраста среди пациентов кардиохирургического профиля. Недостаточная эффективность медикаментозного лечения, безуспешность лечения при тяжелых формах ишемической болезни сердца и высокий риск фатальных последствий привели к широкому распространению хирургических методов восстановления коронарного кровообращения. Вместе с тем, вопросы ведения больных старших возрастных групп остаются сложными, т.к. до сих пор нет единых общепринятых научно обоснованных подходов к ведению людей пожилого и старческого возраста.

Наличие у лиц пожилого и старческого возраста различных заболеваний, высокого уровня полиморбидности, которые накладываются на возрастные изменения, приводит к развитию так называемых общих гериатрических синдромов, сочетание которых, в свою очередь, обуславливает развитие такого состояния как старческая астения (frailty), которая сопровождается выраженным угнетением жизнедеятельности. Кроме того, это состояние резко ограничивает резервные возможности восстановления организма и усугубляет течение кардиологической патологии.

Одной из форм ишемической болезни сердца, требующей активной тактики, является острый коронарный синдром. Таким образом, в настоя-

щее время в гериатрической науке и практике назрела необходимость патофизиологического и клинического обоснования подходов к ведению больных пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом, чему была посвящена данная диссертационная работа.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Впервые в данном диссертационном исследовании предложена классификация предикторов неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с учетом наличия или отсутствия старческой астении. Впервые 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 ЭКГ, так и у больных с острым коронарным синдромом с подъемом ST ЭКГ, которая нашла количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови провоспалительных факторов некроза опухоли альфа и интерлейкина-6. Установлен факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении. Исследован и описан феномен значительно более высокой активности провоспалительной части цитокиновой системы больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ по сравнению с больными с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST ЭКГ, который сочетается с обратной зависимостью в отношении подавления активности противовоспалительного звена этой системы. Впервые проведено патофизиологическое обоснование введения в медикаментозный компонент лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте сочетанного применения метаболических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов.

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

Автором лично проведен анализ доступной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, составлен дизайн работы, осуществлён спектр диагностических и лечебных вмешательств, проведен скри-

нинг пациентов в ближайшем и отдалённом периодах, проведено описание и анализ полученных данных

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

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 старческого возраста.

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.

Диссертационная работа 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.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Полученные автором результаты можно использовать следующим образом: 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 один 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 (триметазидина) на протяжении первого, второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 60 мг/сут. + приемом агонистов D2/D3 рецепторов (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. При возникновении ОКС 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 D2/D3 рецепторов (например, пирибедилом) для нормализации нейроэндокринного баланса, улучшения гериатрического статуса, снижения степени и прогрессирования синдрома старческой астении.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 180 отечественных и 159 зару-

бежных источников. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 14 рисунками.

#### Анализ диссертации по главам

В первой главе автором подробно освещены вопросы современного состояния проблемы острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста, подходы к диагностике, лечению, реабилитации и организации помощи. Приведены данные о распространённости ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, смертности и инвалидности среди различных возрастных групп населения. Автором подробно описаны современные подходы к тактике лечения острого коронарного синдрома у пациентов старших возрастных групп, особенности консервативной и инвазивной терапии при остром коронарном синдроме, особенности выполнения чрескожного коронарного вмешательства и современные подходы к медикаментозной терапии ОКС. Приведены особенности применения миокардиальных цитопротекторов и агонистов дофаминовых рецепторов у больных с ОКС, подходы к стратификации риска. Отдельная глава посвящена характеристике психологических параметров у лиц пожилого и старческого возраста при остром коронарном синдроме и нейроиммуноэндокринному статусу при синдроме старческой астении и остром коронарном синдроме. В заключение приведены возможности реабилитационно - терапевтических программ в гериатрической кардиологической практике при остром коронарном синдроме. Глава написана хорошим литературным грамотным языком. Читается с интересом. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

Во второй главе описываются материал и методы проведенного исследования, дана детальная характеристика пациентов с подробным описанием методов исследования. Особое внимание стоит уделить составленному дизайну исследования. На первом этапе исследования были изучены риски неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении, выявлены их предикторы. При этом были использованы шкалы прогнозирования TIMI и GRACE. Диагноз старческой астении выставлялся с помощью оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» на основании проведения специализированного гериатрического осмотра. На втором этапе был проведен анализ результатов определения в сыворотке крови пациентов пожи-

лого и старческого возраста с острым коронарным синдромом следующих маркеров состояния нейроиммуноэндокринной системы: фактора некроза опухолей альфа и линейки интерлейкинов. С учетом выявленных закономерностей на третьем этапе путем применения методов компьютерной хемогеномики было обосновано использование метаболического цитопротектора триметазидина и агониста D2/D3 пирибедила для оптимизации используемых лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте. На четвертом этапе была обоснована и внедрена модель оказания помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом, которая предполагала реализацию клинической, биохимической и медико-организационной части.

В основе статистических методов обработки данных лежал метод статистических регистров с динамической рандомизацией по исследуемым признакам. При этом в диссертации при обработке данных исследования был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента.

В третьей главе представлены результаты исследования. Проведён подробный анализ рисков возникновения осложнений при остром коронарном синдроме, выявлена и описана роль синдрома старческой астении в повышении рисков смертности, неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Особое внимание уделяется анализу влияния синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения.

В четвёртой главе описывается нейроиммуноэндокринный статус при остром коронарном синдроме у пациентов со старческой астенией без подъёма сегмента ST и с подъёмом сегмента ST. На рассмотрение взяты самые значимые параметры линейки интерлейкинов, такие как интерлейкин – 1 бета, интерлейкин - 4 , интерлейкин - 6, интерлейкин- 10 и фактор некроза опухоли альфа. Сделаны выводы о влиянии синдрома старческой астении на степень интерлейкинемии провоспалительных цитокинов и уменьшении уровня противовоспалительных цитокинов. В данной главе доказано, что старческая астения носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы, что подтверждается согласованным повышением провоспалительных медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении. Одновременно существует обратная зависимость в отношении подавления активности противовоспалительного звена.

Пятая глава посвящена обоснованию созданной модели, которая заключается в сочетанном применении цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов при остром коронарном синдроме у пациентов пожилого и старческого возраста. Представлены результаты апробации разработанной модели с доказанной эффективностью.

Особое внимание привлекает глава шесть, в которой проводится обсуждение полученных результатов с описанием и сравнением с имеющимися исследованиями в зарубежной и отечественной литературе.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, обоснованы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Практические рекомендации сформулированы чётко и понятно, что позволяет использовать их в практической работе.

### **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. Основные положения диссертации отражены в автореферате. Несмотря на общую высокую оценку работы, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Из Вашей работы следует, что старческая астения усугубляет течение острого коронарного синдрома, ухудшая прогноз. Скажите, пожалуйста, какие меры профилактики старческой астении Вы могли бы предложить?;
2. Есть ли особенности методологии проведения коронарографии и стентирования у пациентов пожилого и старческого возраста?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, 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 завершённой научной квалификационной

