

УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Р.Е. Калинин
«20» _____ 2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Прогнозирование систолической дисфункции и формирования
аневризмы левого желудочка у пациентов с первичным инфарктом миокарда с
подъемом сегмента ST» выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом
медико-социальной экспертизы.

В период подготовки диссертации Тишкина Ирина Евгеньевна была
прикреплена к кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной
экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации для подготовки диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров
в аспирантуре.

В 2006 году Тишкина И.Е. с отличием окончила Государственное
образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.
Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

по специальности «Лечебное дело».

Справка об обучении № 1838 выдана в 2025 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» в должности врача анестезиолога-реаниматолога палаты реанимации и интенсивной терапии 6-го кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с ПРИТ.

Научный руководитель:

Переверзева Кристина Геннадьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, профессор кафедры.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущими причинами инвалидности и смертности населения Российской Федерации и экономически развитых стран мира. Инфаркт миокарда (ИМ) одна из острых форм ишемической болезни сердца (ИБС). Снижение смертности от ИМ, увеличение продолжительности жизни и развитие ИМ в более молодом возрасте привело к увеличению числа пациентов с перенесенным ИМ и его осложнениями. Развитие осложнений ИМ приводит к увеличению продолжительности госпитализации, необходимости повторных госпитализаций, в результате чего возрастают затраты на лечение, и часто является причиной стойкого снижения трудоспособности, в том числе у лиц молодого возраста.

Постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ) одно из осложнений ИМ. Широкое распространение реперфузионной терапии привело к снижению

частоты формирования ПАЛЖ с у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) до 0,1-0,2% и у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) до 0,2-0,3%, однако некоторые исследователи указывают на высокую частоту формирования ПАЛЖ – до 10-15%. Формирование ПАЛЖ приводит к увеличению летальности у пациентов с перенесенным ИМ за счет более частого развития желудочковых нарушений ритма, сердечной недостаточности (СН), тромбэмболических и механических осложнений. Формирование ПАЛЖ приводит к выраженному снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИМ. Пациенты с ПАЛЖ имеют повышенный риск смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий независимо от величины ФВ ЛЖ.

По данным литературы более 50% пациентов с ИМпST и проведенным первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ) имеют снижение ФВ ЛЖ. Пациенты со снижением ФВ ЛЖ после ИМпST имеют неблагоприятный прогноз за счет увеличения частоты развития СН, госпитализаций по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти, общей смерти.

Снижение ФВ ЛЖ и наличие структурных изменений после перенесенного ИМ являются определяющими в развитии и диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ИМ.

Изучение клинических особенностей, актуальных данных о частоте и факторах риска развития снижения ФВ ЛЖ, развития СН и формирования ПАЛЖ у пациентов с ИМпST будет способствовать раннему выявлению пациентов с повышенным риском развития данных осложнений, что позволит разработать современные профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия для уменьшения частоты их развития и своевременной коррекции, которые позволят оптимизировать и персонализировать ведение пациентов с ИМ на госпитальном и амбулаторно-поликлиническом этапах, что важно для увеличения продолжительности жизни и повышения ее качества.

**Личное участие соискателя в получении результатов,
изложенных в диссертации**

Автор принимал участие в планировании и организации исследования,

постановке задач, разработке дизайна и проведении исследования (отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов, забор биообразцов крови и подготовка их для проведения иммуноферментного анализа, работа с медицинской документацией, регистрация ЭКГ, проведение ТШХ, помощь пациентам в заполнении опросника КОП-25), статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений, выводов и практических рекомендаций. Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Достоверность результатов исследования основана на изучении автором достаточного объема фактического материала и его статистической обработкой. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10, SPSS Statistica 26, StatTech v. 3.1.8. Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты (%). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1;Q3]. Различия в показателях между группами считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения предикторов расширения ЛЖ/ формирования ПАЛЖ и неблагоприятных исходов, выполняли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии с пошаговым исключением признаков. В многофакторную регрессионную модель включали переменные, показавшие на этапе проведения однофакторного регрессионного анализа значимую связь с исходом ($p < 0,05$). Дискриминантную способность многофакторной модели оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC). Для оценки дискриминационной способности количественных предикторов расширения ЛЖ/ формирования ПАЛЖ, применялся метод анализа ROC-кривых. Для определения предикторов и построения прогностической модели ФВ ЛЖ использовался метод порядковой логистической регрессии. Оценена

чувствительность разработанной модели. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов и достижения ККТ проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени (угрозы, hazard) и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95% доверительными интервалами (HR; 95% ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В работе стандартные методы обследования пациентов были дополнены определением уровней биомаркеров: NTproBNP, sST2, PCSK9, высокочувствительный CRP для достижения цели и решения поставленных задач исследования.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) определена частота формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ), снижения ФВ ЛЖ и неблагоприятных исходов через 12 месяцев после ИМ. Пациентам с ИМпST для оценки вероятности формирования ПАЛЖ и снижения ФВ ЛЖ использовалось определение уровней NTproBNP, высокочувствительного С-реактивного белка (CRP), sST2, PCSK9 в сочетании со стандартными методами обследования пациентов с ИМпST.

Установлено, что частота формирования ПАЛЖ у пациентов с первичным ИМпST, подвергнутых реперфузионной терапии, в реальной клинической практике составляет 12,9% ($n = 15$). Определены предикторы формирования ПАЛЖ после

ИМпST: степень подъема сегмента ST на ЭКГ в мм при поступлении, уровень TnI в первые сутки ИМпST, наличие окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИС-КА) по данным КАГ, величина рСКФ по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) на момент поступления в стационар, и получена модель прогнозирования формирования ПАЛЖ у пациентов через 12 месяцев после ИМпST, чувствительность и специфичность которой составила 75,0% и 96,5% соответственно.

Установлены факторы, позволяющие прогнозировать ФВ ЛЖ у пациентов с ИМпST через 12 месяцев: формирование ПАЛЖ, ФВ ЛЖ на 10-12 сутки госпитализации по поводу ИМпST, степень подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении и уровень TnI в первые сутки заболевания, эффективность ЧКВ по степени кровотока в ИС-КА по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), прием β -адреноблокаторов (Б-АБ).

На основании полученных данных построена модель прогнозирования диапазона величины ФВ ЛЖ через 12 месяцев после ИМпST, чувствительность которой составила для прогнозирования нФВ ЛЖ 77,8%, для усФВ ЛЖ – 80,6%, для сФВ ЛЖ – 87,5%.

При оценке 12-месячной выживаемости пациентов после острого ИМ, которая составила 92,8%, определено, что к факторам, влияющим на риск общей смерти через 12 месяцев после ИМпST, относятся наличие симптомов ОСН II-IV классов по классификации Killip на момент поступления и величина рСКФ на момент поступления. Частота развития неблагоприятных событий комбинированной конечной точки (ККТ) (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), незапланированная коронарная реваскуляризация, формирование ПАЛЖ) через 12 месяцев после ИМпST составила 21,7%. К предикторам развития неблагоприятных событий в течение первого года после ИМ относятся больший уровень подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении, больший уровень sST2; к факторам, уменьшающим риск наступления неблагоприятных событий, относится больший показатель рСКФ на момент поступления.

По результатам работы показана связь sST2 с неблагоприятным прогнозом (достижением ККТ) у пациентов через 12 месяцев после ИМпСТ. Не установлено связи уровня sST2 с формированием ПАЛЖ и его влияния на величину ФВ ЛЖ через 12 месяцев после ИМпСТ. В ходе исследования не установлена связь между уровнем PCSK9 и формированием ПАЛЖ, величиной ФВ ЛЖ и неблагоприятным прогнозом через 12 месяцев после ИМпСТ.

Создана программа для электронных вычислительных машин (ЭВМ) для определения вероятности формирования ПАЛЖ «Программа для прогнозирования развития постинфарктной аневризмы левого желудочка «ПАЛЖ» и получен на нее патент: регистрационный № 2024684657 от 21.10.2024, авторы: Тишкина И.Е., Переверзева К.Г., Якушин С.С.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Практическая значимость работы заключается в необходимости определения факторов, влияющих на формирование ПАЛЖ и величину ФВ ЛЖ у пациентов с ИМпСТ, а также неблагоприятный прогноз через 12 месяцев наблюдения. На основании данных, полученных в ходе проведенной работы построены прогностические модели, позволяющие спрогнозировать снижение ФВ ЛЖ и формирование ПАЛЖ у пациентов после ИМпСТ. Оценка вероятности формирования ПАЛЖ и снижения ФВ ЛЖ с применением полученных моделей прогнозирования позволит выявить пациентов с высоким риском развития данных осложнений и назначить им прогнозмодифицирующую терапию во время индексной госпитализации по поводу ИМпСТ с целью улучшения прогноза. Разработана программа ЭВМ, позволяющая во время госпитализации по поводу индексного ИМпСТ спрогнозировать формирование ПАЛЖ на основании величины подъема сегмента ST на ЭКГ в мм при поступлении, уровня TnI в первые сутки ИМпСТ, наличия окклюзии ИС-КА по данным коронароангиографии и величины pСКФ по формуле CKD-EPI.

Ценность научных работ соискателя

В ходе исследования установлена частота формирования ПАЛЖ и снижения ФВ ЛЖ у пациентов с первичным ИМ после проведения реперфузионной терапии.

Определены предикторы формирования ПАЛЖ и факторы, определяющие ФВ ЛЖ. На основании полученных данных разработаны модели прогнозирования формирования ПАЛЖ и величины ФВ ЛЖ. Полученные прогностические модели позволяют выявлять пациентов с возможным формированием ПАЛЖ и снижением ФВ ЛЖ во время индексной госпитализации, что необходимо для оптимизации их лечения и улучшения прогноза.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена проблеме прогнозирования развития осложнений (ПАЛЖ и снижения ФВ ЛЖ) и оценке прогноза у пациентов с первичным ИМпST после проведения реперфузионной терапии.

Она соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России.

1. Тишкина, И.Е. Предикторы формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка / И.Е. Тишкина, К.Г. Переверзева, С.С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 118-124.

2. Предикторы расширения полости левого желудочка и формирования аневризмы левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / И.Е. Тишкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 7. – С. 78-85. (соавт. Переверзева К.Г., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Лаут М.В.)

3. Предикторы снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / К.Г. Переверзева [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 12. – С. 27-34. (соавт. Якушин С.С., Тишкина И.Е., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Лаут М.В.)

Диссертация «Прогнозирование систолической дисфункции и формирования аневризмы левого желудочка у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» Тишкиной Ирины Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедр: поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики; госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы; факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 17 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 28 апреля 2025 года).

Председатель межкафедрального совещания:
заведующий кафедрой поликлинической терапии,
профилактической медицины и общей врачебной практики
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Евгений Владимирович Филиппов

Подпись профессора Е.В. Филиппова заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



Игорь Александрович Сучков