

## ОТЗЫВ

официального оппонента Алшибая Михаила Дурмишхановича, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бузаева Игоря Вячеславовича «Выбор метода реваскуляризации миокарда при ишемической болезни 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.**

Ишемическая болезнь сердца получила в XX веке очень широкое, почти «эпидемическое» распространение. Этот факт, с одной стороны, а с другой – совершенствование науки и технологий, привели к разработке ряда методов агрессивного лечения коронарной болезни. Еще в 20-е -30-е годы были разработаны хирургические операции, направленные на увеличение коронарного кровотока, и получившие название методов непрямой реваскуляризации миокарда. Они были основаны на правильном понимании патогенеза ИБС, но сама методика не обеспечивала эффективность этих «непрямых» вмешательств. В 60-е годы были выполнены первые «прямые» операции на коронарных артериях. Часть из них, например, коронарная

эндартерэктомия, были впоследствии почти оставлены и применяются сейчас крайне ограниченно. Прочно вошли в клиническую практику шунтирующие операции: маммарокоронарный анастомоз и аутовенозное аортокоронарное шунтирование, получившие очень широкое распространение. Впоследствии, в 80-е годы, были разработаны методики множественного аутоартериального шунтирования с использованием двух маммарных и лучевой, а также некоторых других аутоартерий. Еще в 70-е годы параллельно с совершенствованием шунтирующих операций началась постепенная разработка принципиально иных методов агрессивного лечения коронарной болезни – так называемых эндоваскулярных, или интервенционных, оказывающих воздействие на саму атеросклеротическую бляшку. Вначале это была транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий. Позже появились специальные стенты, позволяющие обеспечить более надежный результат эндоваскулярных процедур, которые в результате также получили огромное распространение.

Таким образом, сегодня мы имеем две группы агрессивных вмешательств при ишемической болезни сердца: операцию коронарного шунтирования в различных ее вариантах и чрескожные коронарные вмешательства. На первый взгляд эти методы являются конкурирующими, и во всем мире проводится огромное количество рандомизированных и нерандомизированных исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности двух подходов. Относительно недавно проведенное рандомизированное исследование «SYNTAX» показало, что в действительности эти методы нельзя считать конкурирующими, результаты применения каждого из них зависят от целого ряда исходных факторов, главным из которых является характер поражения артерий, так называемая «сложность» атеросклеротической бляшки, оцениваемая с помощью специального индекса – SYNTAX-score. Но ни это, ни другие исследования не дают окончательного ответа на вопрос о выборе оптимального метода

реваскуляризации миокарда у больных ИБС. Именно данному вопросу посвящена докторская диссертация И.В.Бузаева, о чем и говорит ее название, поэтому тему исследования следует безусловно считать исключительно актуальной.

#### **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 факторов, ранее не учитывавшихся линейкой существующих оценочных шкал.

Выделена целевая группа пациентов, в отношении которых выбор тактики хирургического вмешательства (стентирование vs аортокоронарное шунтирование) перестает быть неоднозначным. Предложена новая модель выбора способа реваскуляризации, опирающаяся, помимо традиционных рекомендаций, на нейросетевой алгоритм поддержки клинического решения, позволяющий учитывать дополнительные прогностические факторы.

Впервые описаны возможные когнитивные искажения в мышлении врача принимающего решение о реваскуляризации, способные кардинальным образом повлиять на выбор стратегии и тактики в отношении хирургического вмешательства.

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

#### **Практическая значимость работы:**

Автором проведена оптимизация выбора тактики хирургического лечения с учетом дополнительных прогностических факторов, не учтенных

в уже существующих оценочных шкалах. Определена прогностическая ценность влияния на выживаемость пациентов следующих факторов: состояние функции печени; наличие аневризмы левого желудочка; наличие тромба в левом желудочке; дискинеза или акинеза; ишемическая кардиомиопатия; фибрилляция предсердий; стенозы сонных артерий; мышечный мостик в передней межжелудочковой артерии.

Предложена и внедрена в работу системы сбора данных в режиме реального времени позволяющая динамично мониторировать ситуацию, непрерывно оценивать немедленные и отдаленные результаты лечения.

Система обратной связи, дающая возможность обращать внимание на особенности течения заболевания в конкретном лечебном учреждении, корректировать лечение пациентов и принимаемые решения. Данная система позволяет проводить непрерывный сбор данных в обучающую матрицу, совершенствуя и пополняя опыт исключительных ситуаций, о чем свидетельствуют результаты лечения.

Предложены алгоритмы принятия решения (нейросетевые модели), учитывающие огромное многообразие прогностических факторов в их сложном, нелинейном взаимодействии, что, в результате, дает возможность принимать максимально правильное решение о выборе вида реваскуляризации.

### **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 достойный и 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 вышесказанное 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 112 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 410 источников, из них, 141 – отечественные авторы, 269 – зарубежные источники.

По теме диссертации опубликовано 62 научные работы, 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), 11 патентов на изобретение, 10 свидетельств об официальной регистрации программ для ЭВМ

### **Глава «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. Представлены сомнительные моменты при выборе тактики реваскуляризации миокарда. Обоснована необходимость прогнозирования

течения ИБС и ее исходов. Проанализированы существующие алгоритмы по принятию решения о чрезкожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) или АКШ при наличии мультифокального поражения коронарных артерий с учетом известных прогностических шкал, анатомических и функциональных моделей рисков.

Показаны данные о влиянии сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, сочетанное атеросклеротическое поражение сонных артерий и пр.) на выбор тактик вмешательства и исходы лечения.

Описаны сложности выбора оптимального метода хирургического лечения у конкретного пациента в связи с наличием системы множества факторов, влияющих на исходы лечения и течения заболевания, тем более что в настоящее время отсутствует единое мнение о тактике реваскуляризации.

## **Глава 1. Материалы и методы**

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

Представлена полная характеристика исследованной популяции пациентов.

Приведена методика и дана характеристика сбора подробностей хирургического вмешательства, интегрированная в электронную форму истории болезни. Описана система сбора данных отдаленных результатов хирургического вмешательства, для чего разработана и внедрена он-лайн система диспансерного наблюдения для Республиканского кардиологического диспансера, тщательно представлены ее структура, задачи, а главное - система обратной связи.

Обработка результатов проведена с использованием серьезного математического анализа и современных статистических способов анализа данных. Для построения математических моделей выживаемости использован многофакторный метод пропорциональных интенсивностей Кокса. Для расчета вероятности развития событий во всей цепи применена теория случайных процессов. Для решения задачи кластеризации – отнесения пациента в подгруппу с определенным риском возникновения конечной точки – использована нейронная сеть Кохонена. Информационная система, фиксирующая отдельные события пациента из разных источников, дает возможность получать Марковскую цепь состояния конкретного пациента.

## **Глава 2. Поиск факторов, влияющих на принятие решения**

Вначале автором проанализированы уже известные по литературным данным факторы, влияющие на результат ЧКВ и АКШ. К этим факторам отнесены: возраст, пол, длина поражения, размеры камер сердца.

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

Оценены несердечные клинические факторы: ряд биохимических показателей, отражающих функциональное состояние почек и печени, наличие сахарного диабета, виды использованных стентов, состояние системы органов дыхания (обструктивный бронхит), длительность операции.

Проанализированы сердечные прогностические факторы: перенесенный инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка с тромбом и без тромба, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, аневризма левого желудочка с дискинезом/акинезом, ишемическая кардиомиопатия, стеноз сонных артерий.

Оценено влияние мышечных мостиков коронарных артерий на исходы при выполнении стентирования

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

Показаны локальные территориальные особенности влияния некоторых факторов: в Республике Башкортостан пол является фактором, влияющим на послеоперационные результаты – продемонстрирована лучшая выживаемость женщин

Наглядно проиллюстрирована необходимость адекватно взвешивать колоссальное количество факторов одновременно при принятии решения. При этом факторы могут иметь эффекты суммации, потенцирования или вычитания.

### **Глава 3. Способы снижения риска вмешательства**

Предложен способ заградной инфилтративной анестезии, позволяющий надежно блокировать работу вегетативных нервов при выполнении манипуляций на органах грудной клетки. При проведении данного анестезиологического пособия у всех пациентов достигалась необходимая блокада соответствующих отделов вегетативной нервной системы, уменьшались частота болевого синдрома, частота нарушений сердечного ритма, осуществлялась профилактика спазма коронарных артерий. При этом серьезных осложнений в виде повреждения крупных сосудов, кровотечений не наблюдалось.

Проведен поиск способа снижения риска для пациента со стороны операционного доступа: осуществлен анализ выживаемости при проведении коронарографии бедренным и радиальным доступом с использованием или без использования сшивающих устройств. Было установлено, что внедрение сшивающих устройств значительно не улучшает отдаленную выживаемость пациентов. Кроме того, было выяснено, что переход на радиальный доступ для проведения диагностики влияет на отдаленную выживаемость у всех



больных, независимо от тактики дальнейшего лечения, улучшая среднюю выживаемость с 73,6% до 89,5%.

Продемонстрировано улучшение результатов стентирования при использовании внутрисосудистой интраопреационной ультразвуковой визуализации. При проведении ВСУЗИ выживаемость пациентов, подвергшихся установке стента, увеличивается с 82,3% до 97,7%. Доказана экономическая эффективность проведения ВСУЗИ: несмотря на удорожание самой лечебной процедуры, несомненна экономическая выгода в связи с уменьшением вероятности развития инфаркта миокарда, стоимость лечения которого, несопоставимо выше.

Предложен оптимальный алгоритм установки каркаса с внутрисосудистой визуализацией.

#### **Глава 4. Психологические предпосылки ошибок при принятии решения**

В данной главе охарактеризованы свойства информации, а также варианты когнитивных искажений, возникающих при анализе информации и принятии решений. Отражена роль человеческого фактора в выборе решения, принимаемого группой лиц. Освещены объективные причины возникновения ошибок у участников консилиума. Согласно Европейским рекомендациям до 40-60% пациентов требуют коллегиального обсуждения Heart Team для принятия решения о методе реваскуляризации. При этом у каждого участника консилиума свое видение решения. Объективные предпосылки выбора неверного решения для каждого участника консилиума связаны с непрезентативностью выборки. Автор предлагает способ увеличения репрезентативности выборки для каждого участника Heart Team путем внедрения механизма обратной связи.

Все вышеприведенные утверждения наглядно продемонстрированы расчетами.

#### **Глава 5. Объединение факторов в систему**

В исследуемой популяции автор отражает роль общеизвестных прогностических факторов, уже включенных в известные шкалы, используемые для выбора тактики хирургического вмешательства, а также для оценки прогнозов, а также оценивает факторы, которым до настоящего времени не уделялось внимания.

Автором выполнен поиск возможных факторов, влияющих на выживаемость по наличию любых ключевых слов, встречающихся в диагнозе. Выявлено 2 689 ключевых слов, среди которых выделены 829 наиболее значительных, обработанные вручную. В результате выделены возможные факторы, на которых сконцентрировано исследование: сахарный диабет, аневризма левого желудочка, ишемическая кардиомиопатия, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы нефропатии (ключевое слово «почек»), атеросклероз, фибрилляция предсердий, тромб.

Проведено сравнение выживаемости пациентов при наличии данных факторов, как по литературным данным, так и по результатам собственных наблюдений.

Учитывая огромное количество факторов, способных повлиять на выбор метода хирургического лечения ИБС, а также на исходы, непосредственные и отдаленные, автор предлагает объединить их в систему. При огромном многообразии факторов линейное принятие решений, наиболее вероятно, окажется неэффективным. В связи с чем предлагается применять модели нечеткой логики.

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

Предложена система анализа с механизмом обратной связи, учитывающая совокупное влияния 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 5 109 пациентов. Автором сформирована нейронная сеть, которая за время исследования была обучена, валидизирована. Далее была сформулирована функции о принятии решения, проведено ее тестирование на выборке на 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: принятие решения на основе существующих рекомендаций, при наличии спорного решения – использование нечеткой 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. Результаты внедрения новых методик в практику**

Автор разработал и предложил, внедрил в работу, доказав эффективность способ загрудинной инфильтрационной анестезии, неинвазивную дифференциальную диагностику миокардиальных мостиков коронарных артерий, 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%. Внедрение заградной инфилтративной анестезии, сократило явления кардиогенного шока и спазма коронарных сосудов у больных острым коронарным синдромом.

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 и спасти дополнительно 795 жизней за 1999-2015 годы. Среди стабильной ишемической болезни сердца, в основной группе пациентов выживаемость увеличилась с 74,3% до 83,0%. Доля разногласий нейронной сети в группе пациентов, умерших в течение 5 лет статистически значимо больше с  $p=0,011378$ , что позволяет использовать нейронную сеть как одного из советчиков в консилиуме, позволяющий обратить внимание на возможную ошибку

**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 и свидетельств о регистрации программ ЭВМ.

#### **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, Республиканскую медицинскую информационную систему РМИАС.

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

### **Заключение**

Диссертация Бузаева Игоря Вячеславовича на тему «Выбор метода реваскуляризации миокарда при ишемической болезни 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 и создания модели отбора пациентов на реваскуляризацию, имеющей важное значение для развития сердечно-сосудистой хирургии, внедрение вносит весомый вклад в развитие здравоохранения страны.

Работа Бузаева И.В. полностью соответствует критериям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к публичной защите в диссертационный совет Д 001.027.01, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – «Сердечно-сосудистая хирургия».

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждены на заседании  
отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца НМИЦ  
ССХ им. А.Н.Бакулева «6» февраль 2018 г. протокол № 11.

Официальный оппонент,  
доктора медицинских наук, профессор,  
руководитель отделения хирургического лечения  
ишемической болезни сердца  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации  Алшибая Михаил Дурмишханович

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Д.Алшибая

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева

Д.м.н.



Н.О.Сокольская