



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«18» 04 2016 г. № 440/453  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор

Б.Н. Котив

«18» \_\_\_\_\_ 2016 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Демидовой Марины Михайловны на тему: «Маркеры периода реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST и их прогностическое значение», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения, такие как острый инфаркт миокарда (ОИМ) является лидирующей причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах, как среди мужчин, так и среди женщин. Основными вехами на пути снижения летальности при остром инфаркте миокарда с элевацией ST явились создание специализированных отделений интенсивной терапии, внедрение тромболитической терапии и чрескожных вмешательств.

На современном этапе реперфузионная терапия является основным звеном в оказании помощи больным ОИМ с элевацией сегмента ST. Однако, прерывая ишемию, реперфузия сама по себе вызывает дополнительное повреждение тканей, называемое реперфузионным повреждением. Реперфузионное повреждение может приводить к расширению зоны некроза, микроваскулярной обструкции, станнированию миокарда и развитию реперфузионных аритмий.

Выполненная работа посвящена разработке комплексных подходов к оценке течения периода реперфузии, включающих как неинвазивную раннюю оценку эффективности реперфузии, так и диагностику реперфузионного повреждения, прогнозирование жизнеугрожающих реперфузионных аритмий.

Жизнеугрожающие желудочковые аритмии, в частности, фибрилляция желудочков (ФЖ) являются одной из основных причин смерти больных ОИМ и ведущей причиной смертности на догоспитальном этапе. Успех сердечно-легочной реанимации при ФЖ определяется, прежде всего, временем от развития ФЖ до дефибрилляции, поэтому чрезвычайно актуальным является ее прогнозирование. Однако на настоящий момент данные о предикторах ФЖ, в том числе электрокардиографических, противоречивы. Также отсутствуют данные о прогностической значимости реперфузионных аритмий. В целом же, представления о влиянии ФЖ в остром периоде ОИМ на отдаленный прогноз базируются на результатах исследований, проведенных в эру до широкого применения реперфузионной терапии или в эпоху тромболизиса. Клинические исследования на больших группах больных, подвергнутых первичной ангиопластике, отсутствуют.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности темы диссертационной работы Демидовой М.М., целью которой явилось изучение особенностей периодов ишемии и реперфузии при разных методах восстановления кровотока и исследование возможностей оценки реперфузионного повреждения и его влияния на прогноз у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автором впервые выявлен неинвазивный маркер, свидетельствующий о восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии – реперфузионный пик, и описаны его количественные параметры. В экспериментальных условиях установлено, что величина реперфузионного пика коррелирует с размером финальной зоны некроза миокарда. Продемонстрировано, что максималь-

ная выраженность альтернации зубца Т, возникающей на фоне острой ишемии, коррелирует с объемом повреждения миокарда. На модели экспериментального инфаркта миокарда выявлены предикторы угрожающей фибрилляции желудочков.

При обследовании репрезентативной группы больных ОИМ с элевацией сегмента ST выявлены клинические, ангиографические и электрокардиографические предикторы ФЖ, в том числе ассоциированной с реперфузией. На большой популяции больных ОИМ с элевацией ST, подвергнутых первичным чрескожным коронарным вмешательствам, впервые показан долгосрочный прогноз в зависимости от наличия ФЖ в остром периоде.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

К числу основных достоинств диссертации Демидовой М.М. следует отнести не только ее научно-теоретическую, но и выраженную практическую направленность. Продемонстрировано, что проведение непрерывного мониторинга ЭКГ во время системной тромболитической терапии, позволяющее прогнозировать восстановление кровотока по регистрации реперфузионного пика, дает возможность значительно сократить сроки оценки ее эффективности.

Показано, что величина элевации сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством у больных ОИМ должна учитываться в оценке риска развития реперфузионной ФЖ. Автором показано, что быстрое расширение комплекса QRS при острой ишемии, сопровождаемое изменением морфологии комплекса по типу появления J-волны позволяет прогнозировать надвигающуюся ФЖ, и может позволить оптимизировать время до дефибрилляции. В работе убедительно доказана важность телеметрического наблюдения за пациентами ОИМ с элевацией ST не менее, чем в течение 16-17 часов после реперфузии, что обусловлено отсроченным возникновением эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ).

В работе Демидовой М.М. убедительно доказано, что пациенты, успешно реанимированные и выписанные из стационара после ФЖ или ЖТ,

осложнившей течение острого периода ОИМ с элевацией ST, не нуждаются в установке кардиовертеров-дефибрилляторов и профилактическом назначении антиаритмической терапии, и могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики ИБС.

Огромным достоинством данного диссертационного исследования являются предложенные 4 авторские методики, посвященные способам оценки эффективности тромболитической терапии и прогнозированию желудочковых нарушений сердечного ритма у больных ОИМ (патент 23919904 РФ МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/0402, патент 2526831 РФ МПК<sup>8</sup> G 01 N 33/50, патент 2280402 РФ МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/02, патент 2438562 РФ МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/02).

### **Структура и содержание работы.**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов клинической и экспериментальной частей исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем ее составляет 244 страницы машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 67 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель включает 296 литературных источников.

Исследование Демидовой М.М. состоит из клинической части, включающей клиническое проспективное и ретроспективное исследования, и экспериментальной части. Основную группу обследованных составили 1718 пациентов ОИМ с элевацией ST, которым проводилась первичная ангиопластика и стентирование. На этой группе были изучены встречаемость, предикторы и прогноз жизнеугрожающих нарушений ритма в остром периоде ОИМ. Для изучения предикторов ФЖ и ЖТ в связи с относительно редкой встречаемостью этих аритмий группа была расширена до 6-летнего периода включения, составив 3724 пациента.

Изучение динамики процессов реполяризации и деполяризации во время восстановления коронарного кровотока было изучено автором на группе пациентов, которым во время реперфузионной терапии проводилось непрерыв-

ное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях. В эту группу вошло 140 пациентов, 70 из которых проведена тромболитическая терапия проурокиназой (2 млн. МЕ внутривенно болюсно и 4-6 млн. МЕ внутривенно капельно), а 70 - чрескожные коронарные вмешательства. После выписки пациенты находились под диспансерным наблюдением, средняя длительность которого составила  $43 \pm 29$ , а максимальная – 94 месяца.

В качестве экспериментальной модели ОИМ выбрана модель на свиньях, у которых острая ишемия и инфаркт были индуцированы путем раздуванием баллона для ангиопластики, расположенного в передней межжелудочковой ветви непосредственно после отхождения первой диагональной ветви. Длительность периода окклюзии составляла 40 минут, после чего баллон сдували, и степень восстановления кровотока контролировали при повторной коронароангиографии. Длительность периода реперфузии составляла 4 часа. Для оценки зоны риска на 20-й минуте окклюзии животным внутривенно вводили технеций. За 30 минут до окончания эксперимента животным вводили гадолиний для последующей оценки зоны некроза. Через 4 часа эксперимент прекращали, проводили эвтаназию животных, эксплантировали сердце и проводили однофотонную позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансное исследование. В общей сложности в экспериментальное исследование было включено 38 экспериментальных животных.

Демидова М.М. сформулировала цель и задачи, разработала дизайн исследования. Ей принадлежит ведущая роль в выполнении как клинического, так и экспериментального исследований. Автор осуществляла отбор и обследование пациентов как в остром периоде ОИМ, так и диспансерное наблюдение после выписки из стационара, анализировала данные электрокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочного ЭКГ-тестирования, принимала непосредственное участие в анализе данных визуализационных методик. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена автором с учетом современных требований к анализу данных медико-биологических исследований.

Диссертационное исследование проведено методологически правильно,

в достижении обозначенной цели исследования решены все поставленные задачи. Обширный клинический материал, адекватность методов исследования поставленным задачам, тщательный и корректный статистический анализ определяют обоснованность и достоверность выносимых на защиту научных положений, выводов и практических рекомендаций. Диссертация написана грамотно и изложена с логической последовательностью. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационного исследования.

Основные положения диссертации изложены в 36 печатных работах, 13 из которых опубликованы в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования и в журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Указанная область исследования и материалы диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология как области науки, занимающейся изучением широкого спектра проблем, связанных как с нормальным функционированием, так и с патологией сердечно-сосудистой системы человека.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты диссертационного исследования Демидовой М.М. используются в учебной, научной и клинической работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» (197110, Россия, Санкт-Петербург, Морской пр. д. 3), ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» (19904, Россия, Санкт-Петербург, Кадетская л. ВО д. 13-15), ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 49), ГБУЗ «Санкт-Петербургская многопрофильная больница №2» (194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д.5), ООО «Курортная кардиологическая клиника» ЗАО «Санаторий «Черная речка» (197729, Россия, Санкт-Петербург, пос. Молодежное, Приморское ш., д. 648).

Полученные автором данные указывают на необходимость проведения непрерывного 12-канального мониторинга ЭКГ с момента первого контакта

с пациентом и далее в ходе реперфузионной терапии с оценкой и применением разработанных в работе неинвазивных критериев для прогнозирования ФЖ, ассоциированной с острой ишемией и реперфузией, оценки эффективности реперфузии и косвенной оценки размера повреждения миокарда.

### **Замечания к работе.**

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату диссертации нет.

### **Заключение.**

Диссертация Демидовой Марины Михайловны на тему «Маркеры периода реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST и их прогностическое значение», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, характеризующие электрокардиографические, ангиографические особенности и структурные изменения в миокарде в периоды окклюзии и восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, а также изложены новые научно обоснованные практические решения по совершенствованию электрокардиографической диагностики, прогнозированию жизнеугрожающих желудочковых аритмий и динамическому наблюдению за больными острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST после реваскуляризации, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие клинической медицины и здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания № 23 от 12 апреля 2016 года.

Начальник кафедры военно-морской терапии

доктор медицинских наук

 Черкашин Дмитрий Викторович

Профессор кафедры военно-морской терапии

доктор медицинских наук

 Шуленин Константин Сергеевич

Подписи Черкашина Д.В., Шуленина К.С. заверяю  
начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

 Д.Е. Гусев