

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Демидовой Марины Михайловны «Маркеры периода реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST и их прогностическое значение», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертации

Актуальность представленной работы обусловлена, прежде всего, высокой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 7 миллионов человек во всем мире ежегодно умирают от ИБС, что составляет около 12,8% всех случаев смерти. В Европе ежегодно умирают 1,8 миллионов человек, при этом ИБС является лидирующей причиной смерти. В России ежегодно регистрируется свыше 500000 случаев острого коронарного синдрома (ОКС). При этом госпитальная летальность высока, и составляет в среднем 13,2%.

Главным направлением борьбы с ИБС и ОКС является выполнение реперфузии, позволяющей избежать крупных очаговых поражений с дальнейшим развитием сердечной недостаточности. За последние годы в этом направлении достигнуты большие успехи, но вместе с тем, продвижение вперед сопровождается появлением неожиданных препятствий, одним из которых является дополнительное повреждение тканей как раз в результате самой реперфузии - т.н. «реперфузионное повреждение».

Известно, что последствия реперфузии могут быть негативными, прежде всего за счет развития опасных нарушений ритма. Между тем, сведения о методах выявления реперфузионного повреждения, его течении, способах снижения негативных последствий представляются явно недостаточными.

В связи с изложенным очевидна высокая актуальность изучения особенностей течения, и прогностического значения периода реперфузии при остром инфаркте миокарда (ОИМ), а также способов диагностики реперфузионного повреждения.

Научная новизна результатов и их ценность для науки и практической деятельности

В представленной работе впервые были выявлены типичные электрокардиографические изменения, происходящие во время восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии.

Разработана методика, дающая возможность ранней оценки эффективности тромболитической терапии, которая применяется на догоспитальном этапе и в стационарах, не имеющих возможности для проведения чрескожных вмешательств.

Выявлены клинические, электрокардиографические и ангиографические предикторы фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST, в том числе фибрилляции желудочков, ассоциированной с реперфузией.

Впервые показано, что величина элевации сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством у больных инфарктом миокарда должна учитываться в оценке риска развития реперфузионной фибрилляции желудочков.

Показано, что быстрое расширение комплекса QRS при острой ишемии, сопровождаемое изменением морфологии комплекса по типу появления J-волны позволяет прогнозировать развитие фибрилляции желудочков, и позволяет выбрать время дефибрилляции. Выявление предикторов фибрилляции желудочков, возможность выделения пациентов высокого риска является чрезвычайно важным, поскольку ключевым моментом в оказании помощи при фибрилляции желудочков является время от развития аритмии до дефибрилляции.

В экспериментальной части работы впервые выявлены неинвазивные электрокардиографические предикторы размера повреждения миокарда при ишемии и реперфузии.

На большой популяции больных инфарктом миокарда с элевацией ST, подвергнутых первичным чрескожным коронарным вмешательствам, впервые показан долговременный прогноз в зависимости от наличия фибрилляции желудочков в остром периоде. Доказано, что пациенты с фибрилляцией желудочков, осложнившей течение острого периода инфаркта, успешно реанимированные и выписанные из стационара, не нуждаются в установке имплантируемых дефибрилляторов или в профилактическом назначении антиаритмических препаратов. Они могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов базируется на репрезентативном клиническом и экспериментальном материале. Основную группу обследованных составили 1718 пациентов ОИМ с элевацией сегмента ST, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. Изучение реперфузионных аритмий проводилось на материале 3724 пациентов, госпитализированных в течение шестилетнего периода. Выбранная группа обследованных полностью соответствует целям и задачам, поставленным в работе.

Отдельного упоминания заслуживает экспериментальная часть работы, выполненная на высоком методическом уровне. Несколько серий экспериментов, проведенных по единому протоколу, позволили получить большой массив экспериментальных данных, включивший 38 экспериментальных животных.

Корректное использование первичного материала, методов исследования, логика и последовательность проведения исследования, использование грамотных средств статистической обработки позволяет считать результаты диссертационного исследования обоснованными.

Реализация материалов исследования

По материалам исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 13 статей, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования и в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на множестве всероссийских и международных конгрессов.

По результатам исследования получено 4 патента на изобретения.

Результаты диссертационного исследования Демидовой М.М. используются в лечебно-диагностическом процессе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ГБУЗ «Санкт-Петербургская многопрофильная больница №2», ФГБУ «КДЦ с поликлиникой», ООО «Курортная кардиологическая клиника» ЗАО «Санаторий «Черная речка».

Содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану. Текст изложен на 244 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, семи глав, содержащих изложение данных собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Во «Введении» автором обоснована актуальность темы проведенного исследования, проанализирована степень ее изучения, определены цель и задачи, обозначена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлен всесторонний анализ имеющихся на сегодняшний день данных о течении периода восстановления кровотока при остром инфаркте миокарда с элевацией ST: патофизиологии и клинических вариантах реперфузионного повреждения миокарда, встречаемости и предикторах нарушений ритма сердца, ассоциируемых с ишемией и реперфузией, а также рассмотрены современные электрокардиографические, лабораторные и визуализирующие методы, используемые для оценки состояния больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST во время проведения реперфузионной терапии. Представленные в обзоре литературы данные наглядно подтверждают актуальность темы диссертационного исследования

Вторая глава диссертации посвящена описанию дизайна экспериментального и клинического разделов работы. Описаны примененные в работе методы исследования: коронароангиография, эхокардиография, электрокардиография, мониторинг ЭКГ, нагрузочное тестирование, однофотонная позитронно-эмиссионная компьютерная томография и магнито-резонансная томография. Также дано описание использованных методов статистического

анализа, которые включали параметрические и непараметрические методы, регрессионный анализ, анализ выживаемости.

Третья глава посвящена описанию данных обследования больных ОИМ с элевацией ST во время проведения системной тромболитической терапии. Приведены данные об электрокардиографическом феномене, который был зарегистрирован у этих больных. Глава иллюстрирована клиническими примерами, ЭКГ и данными холтеровского мониторирования пациентов.

Для верификации связи выявленного электрокардиографического феномена с моментом восстановления кровотока было проведено экспериментальное исследование, результаты которого описаны в четвертой главе. В экспериментальных условиях показано, что величина реперфузионного пика коррелирует с размером финальной зоны некроза миокарда. В этой же главе представлены данные о динамике электрокардиографических показателей (таких как ширина комплекса QRS, наклон зубца R, альтернация волны T) в ходе прогрессирования ишемии и некроза миокарда и о возможности их использования в прогнозировании объема повреждения миокарда.

В пятой главе описываются данные мониторирования ЭКГ во время проведения чрескожных коронарных вмешательств. Проанализированы частота регистрации реперфузионного пика и факторы, предрасполагающие к его возникновению.

Шестая глава посвящена исследованию распространенности нарушений ритма сердца при ОИМ с элевацией сегмента ST и поиску предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Показано, что фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия осложняют течение инфаркта в приблизительно 7% случаев, что в целом согласуется с данными литературы. В структуре фибрилляции желудочков в данном исследовании превалирует фибрилляция желудочков на догоспитальном этапе – приблизительно 60% всех случаев. Приведены данные об относительно стабильной частоте возникновения реперфузионной фибрилляции желудочков 1,5-2,1% по данным 6-летнего наблюдения, а также данные о ее предикторах - большой зоне поражения миокарда, выраженной ишемии, наличии жизнеспособного миокарда.

Седьмая глава посвящена исследованию структуры и предикторов желудочковых аритмий на модели экспериментального инфаркта миокарда. Экспериментальная модель позволила получить данные относительно электрических процессов, происходящих в миокарде в острейшую фазу ишемии, которая, как правило, проходит до первого контакта больного инфарктом миокарда с медиками.

В восьмой главе приводятся данные о связи маркеров периода реперфузии с ремоделированием миокарда, состоянием его сократительной активности и дальнейшим течением заболевания.

В девятой главе описываются данные о прогнозе пациентов в зависимости от наличия жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма в остром периоде. Данные получены при обследовании большой группы больных ОИМ с элевацией ST, подвергнутых первичной ангиопластике.

В десятой главе представлено обсуждение результатов исследования, базируясь на которых автор формулирует выводы и практические рекомендации, соответствующие целям и задачам диссертации.

Изложение полученных результатов наглядно иллюстрировано достаточным количеством удобных для восприятия рисунков и таблиц. Диссертация написана хорошим литературным языком. Работа завершается достаточным списком литературы.

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями, и достаточно полно отражает содержание диссертации.

Результаты исследования Демидовой М.М. могут быть использованы в практической работе кардиологов и врачей функциональной диагностики, интервенционных кардиологов и реаниматологов, а также врачей скорой медицинской помощи, принимающих участие в лечении больных с ОКС с элевацией сегмента ST. Полученные научно-теоретические и научно-практические данные также могут быть применены в педагогическом процессе по кардиологии и функциональной диагностике на циклах последипломного образования врачей.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующие вопросы:

1. Наличие реперфузионного пика свидетельствует о восстановлении кровотока в инфаркт-зависимой артерии. С другой стороны, чем выше реперфузионный пик, тем больше финальный некроз. Есть ли в этом противоречие и если да, то как оно объясняется?
2. В экспериментальной части работы на исходных ЭКГ отсутствовала волна J, а на фоне острой ишемии она появлялась, что сопровождалось повышенным риском развития аритмий. Встречается ли синдром ранней реполяризации у свиней без ишемии, как это часто бывает у людей? В какой мере можно проецировать полученные экспериментальные данные на человека?
3. Чем можно объяснить различия во времени появления максимальной эктопической желудочковой активности после реваскуляризации при помощи тромболизиса и при помощи чрескожного коронарного вмешательства?

Вышеприведенные вопросы не носят принципиального характера и не снижают научно-практической ценности работы.

Заключение

Диссертационное исследование Демидовой М.М. на тему «Маркеры периода реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST и их прогностическое значение» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой. В ней получены научные результаты, которые можно квалифицировать как решение важной научно-практической проблемы совершенствования методов динамического наблюдения за больными острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Внедрение научно-разработанных методик направлено на снижение кардиальной смертности при остром коронарном синдроме и вносит значительный вклад в развитие здравоохранения.

Диссертационная работа Демидовой Марины Михайловны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Заведующий кафедрой функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



В.И. Новиков

16.05.2016

191015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д. 41
телефон: +7 (812) 303-50-00
электронная почта: vladimir.novikov@szgmu.ru

*Подпись В.И. Новикова
Заведующий С.А. Артамошкин
участок секретарь
ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова
г. Санкт-Петербург*

