

Отзыв
Официального оппонента

академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Шаброва Александра Владимировича на диссертационную работу 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 исследования

Заболеваемость острыми формами ишемической болезни сердца и смертность при них остается высокой во всех странах мира, несмотря на достижения в области профилактики, ранней диагностики и высокотехнологичных методов лечения острого коронарного синдрома. Лечебная стратегия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST направлена на как можно более раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии с целью ограничения зоны некроза миокарда. Широкое внедрение реперфузионной терапии позволило уменьшить долю пациентов с массивными инфарктами и значительным снижением глобальной систолической функции миокарда, однако она все еще остается высокой и, как следствие, приводит к прогрессированию сердечной недостаточности, инвалидизации и снижению качества жизни перенесших инфаркт миокарда. Перспективным направлением на пути дальнейшего снижения размера некроза миокарда является разработка методов кардиопротекции при реперфузионной терапии острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST.

Другим краеугольным вопросом, лежащим в основе профилактики смертности при остром коронарном синдроме является прогнозирование аритмических осложнений. Желудочковые нарушения ритма, и прежде всего желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, остаются одной из ведущих причин смертности при остром коронарном синдроме и основной причиной смертности на догоспитальном этапе. Несмотря на значительный прогресс в лечении острого коронарного синдрома в последние десятилетия, смертность от желудочковых аритмий, и в частности догоспитальная смертность, практически не снизилась. Необходимы исследования, посвященные прогнозированию жизнеугрожающих

аритмий, выделению пациентов высокого риска желудочковых аритмий на фоне острой ишемии миокарда и во время реперфузии.

Чрезвычайно актуальным является определение дальнейшей лечебной тактики в отношении пациентов с аритмическими осложнениями в остром периоде инфаркта миокарда, в частности, в периоде реперфузии. Современные рекомендации базируются на данных исследований, показавших, что фибрилляция желудочков в остром периоде инфаркта миокарда ассоциируется с более высокой внутригоспитальной летальностью, но не влияет на долгосрочный прогноз. Отсутствуют исследования, посвященные жизнеугрожающим желудочковым аритмиям в периоде реперфузии. Большинство исследований, посвященных оценке прогноза фибрилляции желудочков в остром периоде инфаркта миокарда, проведены в эру до реперфузии или эру тромболитической терапии, в то время как масштабные исследования на неселектированных группах пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, отсутствуют.

Таким образом, представленная диссертационная работа, в которой детально изучено течение периодов ишемии и восстановления кровотока при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST, исследованы предикторы и прогноз возможных аритмических осложнений, посвящена очень важной проблеме неотложной кардиологии.

Научная новизна полученных результатов

Работа имеет несомненную научную новизну. Автором впервые выявлен неинвазивный маркер, свидетельствующий о восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии – реперфузионный пик, и описаны его количественные параметры.

В экспериментальной части работы установлено, что величина реперфузионного пика коррелирует с размером финальной зоны некроза миокарда. Продемонстрировано, что максимальная выраженность альтернации зубца T, возникающей на фоне острой ишемии, коррелирует с объемом повреждения миокарда. На модели экспериментального инфаркта миокарда выявлены предикторы угрожающей фибрилляции желудочков.

Автором выявлены клинические, ангиографические и

электрокардиографические предикторы фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST, в том числе фибрилляции желудочков, ассоциированной с реперфузией. На большой популяции больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, подвергнутых первичным чрескожным коронарным вмешательствам, впервые показан долговременный прогноз в зависимости от наличия ФЖ в остром периоде.

Практическая значимость проведенного исследования

С практической точки зрения важное место в диссертационной работе занимают разработанные автором методики ранней оценки эффективности тромболитической терапии (патент 23919904 РФ МПК8 А 61 В 5/0402 и патент 2526831 РФ МПК8 G 01 N 33/50). Методики внедрены в работу отделений реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2) и в работу отделения скорой медицинской помощи ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» (197110, Россия, Санкт-Петербург, Морской пр. д. 3). Эта методика может быть рекомендована для практической работы в лечебных учреждениях, оказывающих помощь пациентам с острым коронарным синдромом, в том числе на догоспитальном этапе.

Существенное значение для практической деятельности имеют разработанные автором способы прогнозирования жизнеугрожающих нарушений ритма при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST (патент 2438562 РФ МПК8 А 61 В 5/02). Методика внедрена в работу отделений реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2) и ГБУЗ «Санкт-Петербургская многопрофильная больница №2» (194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д.5).

В работе Демидовой М.М. убедительно доказано, что пациенты, успешно реанимированные и выписанные из стационара после фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии, осложнившей течение острого периода инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, не нуждаются в установке кардиовертеров-дефибрилляторов и профилактическом назначении антиаритмической терапии, и могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики ИБС.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

В ходе исследования автором были решены все поставленные задачи, необходимые для раскрытия цели работы. Полученные автором данные обоснованы и достоверны, базируются на репрезентативном клиническом и экспериментальном материале. Методы исследования адекватны поставленным задачам, статистический анализ корректен. Выводы и практические рекомендации логично сформулированы, носят научно-практический характер и соответствуют изучаемой цели и задачам исследования.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 67 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, изложения материалов собственного исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 296 источников.

Введение включает описание актуальности исследования, степени разработанности темы исследования, его целей и задач. Сформулированы научная новизна исследования, его теоретическая и практическая значимость, изложена методология исследования и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены современные рекомендации по проведению реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с элевацией ST, изложена патофизиология реперфузионного повреждения, его клинические проявления. Приведены современные данные о встречаемости и предикторах желудочковых аритмий в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией ST. Подчеркивается важность индивидуализированного подхода к оценке риска конкретного пациента до и во время проведения реперфузионной терапии и излагаются современные мультидисциплинарные подходы к оценке состояния пациента при проведении реперфузионной терапии. Обзор представляет собой глубокий и вдумчивый анализ и написан хорошим литературным языком.

Глава материалы и методы посвящена описанию дизайна исследования. Исследование включает клиническую и экспериментальную части. Основную группу обследованных составили более 1,5 тысяч пациентов острым инфарктом миокарда с

элевацией сегмента ST, которым проводились чрескожные вмешательства. В этой группе были изучены встречаемость, предикторы и прогноз жизнеугрожающих нарушений ритма в остром периоде инфаркта миокарда. Для изучения предикторов фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии в периоде реперфузии группа была расширена до более 3,5 тысяч пациентов.

Экспериментальная часть выполнена 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. Следует отдельно отметить богатейший экспериментальный материал, включивший 38 экспериментальных животных и высокотехнологичные современные данные обследований (коронароангиография, однофотонная позитронная эмиссионная компьютерная томография, магнито-резонансное исследование).

Главы 3 и 5 посвящены разработке современных электрокардиографических способов оценки течения периода реперфузии при различных методах восстановления кровотока. Описан феномен реперфузионного пика, даны его количественные характеристики, приведены данные о встречаемости данного электрокардиографического феномена при тромболизисе и чрескожных вмешательствах, и его клиническом значении. В главе 4 представлены данные экспериментального исследования, убедительно показано, что величина реперфузионного пика коррелирует с размером зоны повреждения миокарда и может использоваться для его прогнозирования.

Глава 6 посвящена изложению собственных результатов о встречаемости нарушений ритма в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST и прогнозированию жизнеугрожающих аритмий. Продолжением главы 6 является глава 7, в которой на модели экспериментального инфаркта миокарда подробно изучены предикторы аритмий в ходе прогрессирования ишемии и некроза миокарда.

Главы 8 и 9 посвящены исследованию прогноза пациентов в зависимости от наличия или отсутствия аритмий в остром периоде инфаркта миокарда и описанию дальнейшего течения ишемической болезни и динамики сократительной функции миокарда в зависимости от характеристик периода реперфузии.

За изложением собственных результатов следует их обсуждение и анализ. Выводы и практические рекомендации объективны и обоснованы, соответствуют поставленной цели и раскрывают задачи исследования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 7 статей в зарубежных изданиях. Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями. Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

Внедрение и апробация результатов исследования

Результаты и основные положения диссертационного исследования широко представлены и обсуждены на научных и научно-практических форумах, в том числе международного уровня, внедрены в учебный, научный и лечебно-диагностический процесс ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДПРФ, ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ГБУЗ «Санкт-Петербургская многопрофильная больница №2», лечебный процесс курортной кардиологической клиники и санатория «Черная речка».

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет, вместе с тем хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

Чем обусловлен выбор оригинальной экспериментальной модели. Какие она имеет преимущества перед более традиционными экономичными экспериментальными моделями? В чём её преимущества при экстраполяции полученных результатов на популяцию пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST?

Выводы 2 и 4 содержат внутреннее противоречие: с одной стороны утверждается значимость реперфузионного пика как предиктора развития сердечной недостаточности. С другой стороны отвергается его роль в этом качестве как свидетельство несомненного прогрессирования сердечной недостаточности. Где же истина?

Данные вопросы не снижают научно-практической ценности диссертации и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационное исследование Демидовой Марины Михайловны на тему «Маркеры периода реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST и их прогностическое значение» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, характеризующие электрические процессы и структурные изменения, происходящие в миокарде в периоды острой ишемии и реперфузии, совокупность которых можно характеризовать как научное достижение. Внедрение новых научно обоснованных методик динамического наблюдения за больными острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, неинвазивной оценки повреждения миокарда и прогнозирования аритмических осложнений инфаркта вносит значительный вклад в развитие здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и их практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям, пункта 9 «Положения о порядке присуждения 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.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник отдела экологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», академик РАН, засл. деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор



Шабров А.В.

19 мая 2016 г.

(197376 Санкт-Петербург, ул.акад.Павлова, 12
Телефон: (812) 234-68-68
Официальный сайт: www.icmrams.spb.ru

