



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

№ _____
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»,
профессор, доктор медицинских
наук, член-корреспондент РАН
О.Л. Барбараш



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Керчевой Марины Анатольевны на тему: «Изменения механики сердца и профилактика развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка больных острым первичным передним инфарктом миокарда», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на существующие успехи в области изучения патогенеза инфаркта миокарда (ИМ) и поиска эффективных путей его лечения, активную первичную и вторичную профилактику заболевания, ИМ по-прежнему является часто встречающимся заболеванием и связан с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), в основе которой лежит постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ). В последние годы проблеме ремоделирования сердца после ИМ посвящено большое количество исследовательских работ, однако несмотря на

изученность проблемы, развитие неблагоприятного ремоделирования ЛЖ отмечается в 30% случаев у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). В связи с чем, проблема изучения ИМ не теряет своей актуальности и в настоящее время. Поскольку развитие постинфарктного ремоделирования ЛЖ включает два патофизиологических процесса – во-первых, после выключения из акта сокращения пораженного участка сердечной мышцы, происходит увеличение размеров и искажение формы ЛЖ, в последующем - прогрессирует преимущественно за счет структурной перестройки интактного миокарда; во-вторых, основой ранней и долговременной структурно-функциональной перестройки сердца после ИМ являются изменения и нарушения обмена соединительной ткани в ответ на ИМ и последующее асептическое воспаление. Это показывает необходимость комплексной оценки постинфарктного ремоделирования ЛЖ с учетом не только ультразвуковых критериев развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, но и с изучением структурно-молекулярной перестройки ЛЖ, что позволит глубже изучить патогенез развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. Именно такой подход реализован в диссертации Керчевой М.А., что делает ее особо актуальной. Поиск наиболее вероятных маркеров развития ремоделирования ЛЖ и сроки их определения, обладающие наибольшей прогностической ценностью в определении развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, позволит в будущем ингибировать его развитие и прогрессирование уже на ранней стадии, предупреждая тем самым развитие ХСН у данной категории больных. В том числе, изучение параметров новой визуализирующей технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в условиях реальной клинической практики позволит лучше понять изменения структуры миокарда, происходящие в раннем и отдаленном постинфарктном периоде. Интересной также выглядит попытка с помощью краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином определить его влияние на клиническое течение ИМ,

сывороточные маркеры сердечно-сосудистого гомеостаза и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца.

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

В работе впервые была проведена серийная оценка показателей биомеханики сердца с использованием метода 2D speckle tracking эхокардиографии у больных ИМ, проанализирована их ранняя и поздняя динамика, оценена межоператорская воспроизводимость технологии. Было показано, что снижение 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении к 3-м суткам ИМ связано с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования ЛЖ.

Также диссертантом впервые изучена ранняя и отдаленная динамика совокупности маркеров гемодинамического стресса, субклинического воспаления и деградации межклеточного матрикса с помощью многократной оценки их уровней у больных ИМ (в частности, стимулирующего фактора роста, натрийуретического гормона N-концевого пропептида, металлопротеиназы). Повышенные значения сывороточного уровня sST2 к 7-м суткам ИМ связаны с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования ЛЖ.

Впервые изучено влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним ИМспST в условиях фармако-инвазивного подхода на раннюю и отдаленную динамику сывороточных уровней ММП-2, 3, 9, а также на уровень маркеров, характеризующих деградацию коллагена и субклиническое воспаление.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и практического здравоохранения

Наряду с теоретическим значением, диссертация М.А. Керчевой представляет несомненную научно-практическую ценность. Для

использования в условиях реальной клинической практики разработана новая медицинская технология «Диагностика нарушений биомеханики сердца у больных во время и после первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST». Также по результатам диссертации рекомендовано включение оценки показателя 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении в стандартный протокол ультразвукового исследования сердца у больных ИМ в течение первых 14 суток острого инфаркта миокарда для стратификации риска развития позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Величина данного показателя больше -15% к 3-м суткам ИМ и отсутствие ее улучшения к 14-м суткам была связана с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда. Получен патент «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка сердца у больных острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 6 месяцев от начала заболевания». Автором рекомендовано определение сывороточного уровня sST2 на 7-е сутки острого инфаркта миокарда для стратификации риска развития позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Сывороточный уровень $sST2 > 35$ нг/мл при поступлении и отсутствие его нормализации в течение первых 7 суток ИМ был связан с развитием неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

Степень достоверности результатов исследований, приведенных автором диссертации

Полученные автором в исследовании результаты обработаны с использованием современных статистических методов, что обуславливает их надежность и достоверность. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, подтверждаются результатами анализа научной литературы и собственных данных. Сформулированные диссертантом выводы соответствуют поставленным задачам, достаточно

полно раскрывают цель научной работы.

Общая оценка диссертации

Диссертация М.А. Керчевой представляет собой законченный труд. В исследование было включено 35 пациентов с острым первичным передним Q-ИМпST, последовательно поступивших в палату интенсивной терапии НИИ кардиологии. Отбор больных проводился в соответствии с критериями включения и невключения. Дизайн исследования хорошо продуман, детально описан. Методы исследования включали общеклинические, лабораторные исследования, ЭКГ, коронароангиографию, трансторакальную Эхо-КГ с анализом биомеханики сердца проводился с помощью технологии 2D speckle tracking эхокардиографии. Также определяли сывороточные уровни маркеров деградации межклеточного матрикса (ММП-2, 3, 9), гемодинамического стресса (NT-proBNP, sST2), субклинического воспаления (интерлейкин (ИЛ)-1 β , высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Статистическая обработка полученных данных выполнена на высоком уровне, включает современные методы. Для оценки согласованности результатов, полученных одним и двумя исследователями, использовали метод Блэнда-Алтмана, Данные, полученные исследователями, сравнивали при помощи корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена в случае нормального распределения, Пирсона – в случае ненормального распределения), также этот коэффициент применяли для исследования линейной зависимостей между переменными. С помощью линейной регрессии выявлены параметры, ассоциированные с развитием позднего ремоделирования ЛЖ, включенные затем в модель множественного регрессионного анализа.

Работа изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками, содержит 22 таблицы. Список литературы включает 223 источника (35 отечественных и 188 иностранных).

Первая глава диссертации традиционная и посвящена литературному обзору по исследуемой тематике, отражает эпидемиологию инфаркта миокарда, данные по ремоделированию сердца после инфаркта миокарда, основы биомеханики сердца, технологии 2D speckle tracking эхокардиография, ее роль в оценке биомеханики сердца у больных острым первичным инфарктом миокарда, маркерам субклинического воспаления, биомеханического стресса, деградации межклеточного матрикса и их роль в развитии неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным инфарктом миокарда, доксициклину и его влиянию на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным инфарктом миокарда. Изложение материала логично и последовательно, включает результаты зарубежных и отечественных работ, что говорит о глубоком изучении автором литературы.

Вторая глава («Материал и методы») демонстрирует высокий методический уровень выполненного исследования. Тщательно изложены методы исследования. Объем и перечень методов исследования адекватен поставленным целям.

Третья глава, содержащая результаты собственных исследований, написана в традиционном стиле. В приводятся ней собственные результаты, отражающие характеристику клинического течения инфаркта миокарда у больных в различные сроки заболевания, межоператорскую воспроизводимость параметров трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking эхокардиографии у больных с острым первичным инфарктом миокарда, изменение биомеханики сердца в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, изменение биомеханики сердца в отдаленные сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, динамику маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, системного воспаления в госпитальные и отдаленные сроки инфаркта миокарда, а также влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на

клиническое течение инфаркта миокарда и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

В четвертой главе автор обсуждает полученные данные, приводит некоторые нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения, что еще раз отражает актуальность темы. Практические рекомендации сформулированы четко и понятно. По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 5 статей в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 1 англоязычная статья, опубликованная в издании, индексируемом базой данных Web of Science, 1 патент, внедрена 1 новая медицинская технология. Протокол исследования и его результаты под названием «MASTARD» (№NCT02562651) и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Личный вклад соискателя сомнений не вызывает. Все клиническо-анамнестические, лабораторные, инструментальные данные, представленные в диссертации, обработаны, проанализированы и описаны лично автором. Автор проводил постпроцессинговую обработку данных ультразвукового исследования сердца, а также статистическую обработку и анализ полученных данных.

Основные положения диссертации отражены в автореферате и публикациях. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 20 всероссийских и международных конференциях. Результаты и выводы диссертаций целесообразно использовать в практике работы отделений кардиологии, а также в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и врачей на факультетах повышения квалификации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Вместе с тем, к диссертанту **есть несколько вопросов** в порядке научной дискуссии в ходе защиты:

1. В дизайне исследования указано, что часть пациентов получали препарат доксициклин, влияющий на концентрацию биомаркеров после ИМ.

Насколько правомерна оценка динамики данных биомаркеров после ИМ во всей группе в целом, без учета приема или неприятия доксициклина?

2. Как можно объяснить различия во влиянии доксациклина на показатели ремоделирования ЛЖ после ИМ, полученные автором, с результатами использования этого препарата в исследовании TIRTOP? Насколько возможно при этом учитывать результаты исследования PREMIER, полученные при изучении другого ингибитора металлопротеиназ?

Заключение

Диссертационная работа Керчевой Марины Анатольевны на тему: «Изменения механики сердца и профилактика развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка больных острым первичным передним инфарктом миокарда», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, содержащей новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение задачи по оценке изменений биомеханики сердца с помощью технологии 2D speckle tracking при эхокардиографии и влияния адъювантного курса терапии доксициклином на клиническое течение ИМ, сывороточные маркеры сердечно-сосудистого гомеостаза и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца, что имеет существенное значение для кардиологии.

Диссертационная работа Керчевой М.А. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016г и №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 9 от 15 мая 2019 года).

Заведующий отделом мультифокального атеросклероза,
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»,
доктор медицинских наук



Сумин Алексей Николаевич

Подпись д.м.н. Сумина А.Н. удостоверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных
проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук

Казачек Яна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). 650002, Кемеровская область г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6. Тел. 8 (3842) 64-33-08, reception@kemcardio.ru, <http://www.kemcardio.ru>