

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Каретниковой Виктории Николаевны на диссертацию Алексеевой Яны Валерьевны **«Микрососудистое повреждение у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST»**, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на значимые достижения в кардиологии, патология сердечно-сосудистой системы остается одним из приоритетных направлений отечественного здравоохранения. Ишемическая болезнь сердца, особенно ее острая форма – инфаркт миокарда, является основной причиной смертности и инвалидизации населения Российской Федерации. Актуальность проблемы подтверждается национальным проектом «Здравоохранение», в котором снижение смертности от патологии сердечно-сосудистой системы рассматривается как одна из приоритетных задач. Кроме того, пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, несмотря на проводимую оптимальную терапию, имеют высокий риск развития осложнений, особенно прогрессирующей сердечной недостаточности. В связи с этим продолжается поиск новых механизмов, составляющих основу неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда.

Изучение перфузии на микрососудистом уровне у пациентов с инфарктом миокарда длительное время было ограничено объективными трудностями диагностики, с возможностью выявления только феномена no-reflow. Тогда как микрососудистое повреждение включает в себя микроваскулярную обструкцию (МВО) (феномен no-reflow) и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). Внедрение магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением у пациентов с инфарктом миокарда привело к появлению инструмента, позволяющего

прижизненно неинвазивно визуализировать феномены микрососудистого повреждения миокарда. Интерес изучения которых обусловлен потенциально предикторной ролью в развитии дезадаптивного ремоделирования левого желудочка. Однако несмотря на проведенные исследования, сохраняется вопрос о распространенности данных феноменов и их влиянии на течение инфаркта миокарда в различные сроки. Кроме того, отсутствуют сведения об особенностях клинического течения заболевания при различных вариантах микрососудистого повреждения и применении разных реперфузионных стратегий. Распространенность МВО и ГПМ при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) была исследована только при применении стратегии первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Частота встречаемости микрососудистого повреждения при фармакоинвазивном подходе остается не изученной и вызывает большое количество противоречий. Таким образом, представленная диссертационная работа по изучению микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпST, безусловно является актуальной.

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

Результаты диссертационного исследования Алексеевой Яны Валерьевны позволяют расширить представления о микрососудистом повреждении миокарда, основанном на подробном анализе клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных пациентов с первичным ИМпST в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Используя современные методы визуализации в кардиологии – магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием, проведена оценка распространённости феноменов микрососудистого повреждения миокарда. Проанализированы клинические портреты пациентов в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения, а также подробно

изучены структурно-функциональные показатели сердца по данным эхокардиографии в ранний и поздний постинфарктные периоды.

Автором оценено влияние разных стратегий реперфузии при острой окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии на частоту встречаемости МВО и ГПМ. Впервые показана сопоставимая частота выявления феноменов микроваскулярного повреждения миокарда при фармако-инвазивной стратегии реперфузии и первичном ЧКВ (с констатацией тенденции к более частоте выявлению сочетания МВО и ГПМ среди пациентов, подвергнутых ЧКВ).

Разработан способ прогнозирования развития изолированных или сочетанного фенотипов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМпST.

Проведена оценка безопасности выбранного алгоритма исследования и впервые показано, что после выполнения двух исследований с ведением контрастных препаратов – ЧКВ и МРТ сердца – в течение двух дней от острого инфаркта миокарда частота развития контраст-индуцированной нефропатии составила 8,4% без потребности в заместительной почечной терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации в достаточной мере обоснованы и сомнений не вызывают. По итогам выполненной работы автором адекватно поставлены цель и задачи, использованы современные клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования. Обоснованность выводов базируется на использовании корректных методов статистического анализа с помощью программ STATISTICA 13.0.5.17 (StatSoft, Dell, США) и GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software, США).

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами

анализа актуальной научной литературы и собственными данными, полученными диссертантом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

По результатам исследования выявлено, что проведение магнитно-резонансной томографии на вторые сутки после острого коронарного события позволяет определить фенотип микрососудистого повреждения. Продемонстрировано, что наиболее неблагоприятным является сочетание микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда. Фенотипирование микрососудистого повреждения улучшает раннюю стратификацию риска пациентов с ИМпST. На основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных была разработана математическая модель с целью прогнозирования развития изолированных или сочетанного фенотипов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМпST.

Полученные результаты внедрены в практику работы отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Содержание автореферата

Автореферат соответствует нормативным требованиям и в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

Личный вклад автора

Заключается в непосредственном участии в планировании работы и разработке дизайна исследования, отборе пациентов и формировании групп исследования. Диссертант самостоятельно проводила аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, формирование базы данных, анализ медицинской документации, статистическую обработку полученных результатов, проспективное наблюдение за пациентами. Принимала непосредственное участие в написании статей и тезисов,

регистрации исследования в международной базе Clinicaltrials.gov, выступлениях с докладами на ведущих российских и зарубежных конференциях.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

В результате проведенного исследования получен ценный научно-практический материал. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 статьи в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 1 глава в коллективной монографии. Материалы диссертационной работы доложены на конференциях различного уровня, в том числе международного. Протокол исследования NCT03677466 и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Общая характеристика диссертации, замечания по содержанию и оформлению

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 222 страницах машинописного текста, включает введение, 4 главы (Обзор литературы, Материал и методы, Результаты, Обсуждение результатов), выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложения (анализ корреляционных связей факторов риска и феноменов микрососудистого повреждения миокарда, таблицы по результатам кросс-валидации нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения). Диссертационная работа полноценно иллюстрирована 41 таблицей и 41 рисунком. Список литературы состоит из 187 источников, 157 (84%) из которых зарубежные, большинство относятся к последнему 10-летию.

Во Введении автор убедительно и последовательно обосновала актуальность проведенного исследования, сформулировала цель, задачи и положения, выносимые на защиту, обозначила научную новизну полученных

результатов, указав их теоретическую и практическую значимость, методологию исследования, степень достоверности полученных результатов и их апробацию.

В Литературном обзоре достаточно полно отражено современное состояние проблемы феноменов микрососудистого повреждения миокарда, а также существующие трудности их верификации и спорные вопросы клинической и прогностической значимости при инфаркте миокарда. Обзор представлен анализом актуальных научных источников отечественных и преимущественно зарубежных авторов.

Глава «Материал и методы» посвящена характеристике участников исследования – пациентов с первичным ИМпСТ, представлены критерии включения и исключения, дизайн исследования, а также используемые в работе методы лабораторных и инструментальных исследований.

В третьей главе последовательно изложены собственные результаты о частоте выявления изолированных феноменов микрососудистого повреждения миокарда: МВО – у 16,7%, ГПМ – у 15% пациентов с ИМпСТ, а также фенотипа их сочетания – у 36,6%. Установлена ассоциация сочетанного варианта микрососудистого повреждения миокарда с увеличением частоты ранних осложнений (постинфарктной аневризмы левого желудочка, его тромбоза и рецидивирующего течения инфаркта миокарда), а также большим размером некроза миокарда (по данным МРТ сердца), выраженной гипергликемией и активностью воспаления. Кроме того, пациенты с фенотипом сочетания МВО и ГПМ характеризовались более низкими значениями систолической функции левого желудочка и дилатацией его полости, как и лица с изолированной МВО. При этом отмечена сопоставимость структурно-функциональных показателей левого желудочка пациентов с изолированным ГПМ лицам без микрососудистых повреждений миокарда. Установлен факт отсутствия различий в частоте выявления микрососудистых повреждений при различных стратегиях реперфузии миокарда (фармако-инвазивной и первичном ЧКВ). Доказана безопасность

проведения двух исследований с использованием контрастных препаратов (ЧКВ и МРТ) в течение двух суток первичного ИМпСТ – без значимого увеличения частоты случаев острого почечного повреждения и отсутствии показаний для почечно-заместительной терапии.

Обсуждение полученных результатов представлено интерпретацией и их логичным сопоставлением с имеющимися современными данными других исследований и отражено в соответствующей главе диссертации.

Выводы и практические рекомендации обоснованы анализом полученных результатов, соответствуют поставленным задачам и корректно сформулированы.

Замечаний по методологии, содержанию, оформлению диссертационной работы нет. Для дискуссии предлагаю автору ответить на следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор 2-х суток ИМпСТ для проведения МРТ сердца, учитывая динамичность процессов, происходящих в миокарде в остром периоде инфаркта? (Так, например, пик второй волны отека миокарда приходится в среднем на 7-е сутки ИМ)
2. С чем связываете более частое выявление изолированного ГПМ в Вашем исследовании (15%) по сравнению с данными других исследователей (примерно 2%)?
3. Чем можно объяснить более благоприятный вариант течения ИМ и постинфарктного ремоделирования у пациентов с изолированным ГПМ по сравнению с изолированной МВО?
4. Какие изменения в длительной лекарственной терапии предполагаются при выявлении микрососудистого повреждения миокарда или определении риска его развития (учитывая практические рекомендации)?

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление, формирует серьезный задел и открывает возможности для дальнейшего научного поиска.

Заключение

Диссертационная работа Алексеевой Яны Валерьевны «Микрососудистое повреждение у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение одной из актуальных задач современной кардиологии – повышения эффективности прогнозирования неблагоприятных исходов с определением возможных причин в виде микроваскулярных повреждений миокарда у пациентов с ИМпST, уточнением факторов риска их развития и рациональных подходов к своевременному выявлению. Диссертация по актуальности, объему и качеству выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Кемеровский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (специальность 14.01.05 – кардиология), профессор



Каретникова Виктория Николаевна

650056, Кемеровская область – Кузбасс,
город Кемерово, улица Ворошилова, дом 22 А
+7 (3842) 734856
kemsma@kemsma.ru

Подпись д.м.н., профессора Каретниковой В.Н. заверяю



17.11.2021

