

ОТЗЫВ

официального оппонента

кандидата медицинских наук Яковлева Алексея Николаевича
на диссертационную работу Керчевой Марии Анатольевны на тему
«Изменения биомеханики сердца и профилактика развития неблагоприятного
ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным передним
инфарктом миокарда», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология
(медицинские науки).

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Инфаркт миокарда (ИМ) остаётся одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых заболеваний. Даже при условии доступности и эффективного использования всех современных технологий в лечении ИМ, частота неблагоприятных исходов в остром периоде заболевания остаётся высокой. Кроме того, очень высоким остаётся риск потери трудоспособности и инвалидизации пациента, а также развития осложнений и неблагоприятного исхода в отдалённом периоде заболевания.

Несмотря на современные достижения в области кардиологии и раннее применение реперфузионной терапии в лечении ИМ с подъемом сегмента ST, как правило, не удаётся избежать значимого неблагоприятного постинфарктного ремоделирования левого желудочка, являющегося ведущим предиктором развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у данной категории пациентов, что определяющим образом.

Проблеме неблагоприятного ремоделирования сердца было посвящено большое количество исследований в течение последних 30 лет, были выявлены множественные прогностические критерии его неблагоприятного течения, однако точных показателей, позволяющих уже в ранние сроки

инфаркта миокарда идентифицировать риск развития и негативные последствия ремоделирования миокарда в последующем, так и не найдено.

Диссертационная работа Керчевой М.А. посвящена оценке динамики показателей биомеханики сердца у пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с помощью новой ультразвуковой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, а также оценки роли данных показателей в развитии позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Кроме того, в условиях многокомпонентной модели с использованием комбинации высокочувствительных биомаркеров произведен поиск наиболее чувствительного, специфического и в то же время универсального маркера развития позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда. Проанализированы как ранняя, так и поздняя динамика маркеров, отражающих деградацию межклеточного матрикса, гемодинамический стресс, субклиническое воспаление, оценена их связь со структурно-функциональными изменениями сердца, изучено влияние назначения адъювантного курса терапии доксициклином на маркеры деградации межклеточного матрикса, являющиеся одними из ключевых звеньев процесса постинфарктного ремоделирования сердца, а также на его влияние на дальнейшую структурно-функциональную перестройку сердца.

Таким образом, в ходе клинического исследования, включающего несколько типов обследований и исследуемое лечение, внесён значимый вклад в решение проблемы, имеющей фундаментальную сторону: показана связь структурно-функциональных изменений в миокарде при инфаркте миокарда с метаболическими и биохимическими сдвигами с параллельной оценкой роли отдельных биомаркеров, и возможности медикаментозного воздействия на отдельные вторичные точки в рамках концепции управляемого лечения, основанного на контроле биомаркеров.

Всё вышеизложенное, а также полученные в ходе исследования результаты и выводы указывают на актуальность и высокую научную значимость данной диссертационной работы.

Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

В данной диссертационной работе с помощью технологии 2 D speckle tracking эхокардиографии впервые оценена ранняя и поздняя динамика параметров биомеханики сердца у больных острым первичным инфарктом миокарда. Получены также данные о роли изменений измеряемых с помощью данной технологии параметров в развитии позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым передним инфарктом миокарда.

В условиях мультимаркерного анализа получены данные о ранней и отсроченной динамике уровня маркеров гемодинамического стресса, субклинического воспаления и деградации межклеточного матрикса, а также о взаимосвязи между этими показателями и развитием позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым передним инфарктом миокарда.

Получены важные данные о влиянии краткосрочного курса лечения доксициклином у пациентов с острым первичным передним ИМ с подъемом сегмента ST на раннюю и отдаленную динамику сывороточных уровней маркеров деградации межклеточного матрикса, и на взаимосвязь между назначением данного препарата и структурно-функциональными изменениями левого желудочка.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, что обусловлено выбором для исследования актуальной проблемы современной кардиологии, такой как поиск наиболее персонифицированного, и в то же время универсального маркера развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда.

Исследование характеризуется продуманным и корректным дизайном, тщательным описанием жёстких критериев включения и исключения из исследования, четко сформулированными целью и задачами исследования, использованием корректных методов статистического анализа полученных данных, что однозначно определяет обоснованность и достоверность научные выводы, положения и заключения данной работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в данном диссертационном исследовании, могут послужить теоретическими предпосылками для планирования будущих, как экспериментальных, так и преимущественно клинических проспективных исследований в важнейшей как с фундаментальной, так и с практической точки зрения области профилактики развития кардиоваскулярных осложнений, а именно развития неблагоприятного ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда.

С этой же целью могут быть использованы и разработанные автором новая медицинская технология «Диагностика нарушений сердца у больных как во время, так и после первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST», и запатентованный по итогам проведённой работы «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».

Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации

Работа изложена на 161 странице машинописного текста, оформление диссертации соответствует ГОСТ. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов (протокола) исследования, 4-х глав, содержащих описание результатов собственных исследований,

обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Материалы диссертации наглядно проиллюстрированы 13 рисунками и 22 таблицами. Завершают диссертацию список сокращений и список литературы, состоящий из 223 источников (35 отечественных и 188 иностранных). Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Динамический анализ показателей, полученных с использованием технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в сочетании с тщательным анализом клинико-инструментальных данных позволил рекомендовать оценку параметра 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении пациентам с острым инфарктом миокарда в первые 14 суток заболевания с целью стратификации риска развития позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

Следует отметить меньшую зависимость от оператора и более высокую чувствительность данного показателя в сравнении с измерениями, выполняемыми в рамках стандартного протокола эхокардиографического исследования.

Также с целью прогнозирования неблагоприятного течения отдаленного периода инфаркта миокарда высокоинформативна и рекомендована к практическому использованию оценка сывороточного уровня стимулирующего фактора роста sST2 в течение первых 7 суток от начала заболевания, что подтверждается данными проведенного многофакторного анализа.

Выводы и положения, сформулированные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе при обучении ординаторов и аспирантов медицинских вузов по специальностям «кардиология», «терапия», «функциональная диагностика». Также полученные результаты могут быть с успехом применимы в условиях реальной клинической практики для

прогнозирования отдалённых исходов заболевания в поликлиниках, кардиологических диспансерах и стационарах.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

Результаты, выводы и основные положения диссертационной работы представлены на 20 Всероссийских и международных конференциях. Результаты исследования также достаточным образом представлены в печати, опубликовано 24 научные работы, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России и 1 англоязычная статья, опубликованная в издании, индексируемом базой данных Web of Science, создан 1 патент, написана и внедрена 1 новая медицинская технология.

Протокол исследования и его результаты представлены на сайте Clinicaltrials.gov.ru под названием «MASTARD» (№NCT02562651). Автором самостоятельно сформулированы цели, задачи, дизайн исследования. Анализ медицинской документации также проводился автором самостоятельно, как и контрольное клинико-инструментальное обследование, в том числе постпроцессинговая обработка данных ультразвукового исследования сердца, также им проведена статистическая обработка материала, сформулированы выводы и положения, практические рекомендации.

Вопросы к диссертанту:

1. Используемые в рамках исследования новые технологии эхокардиографической визуализации и оценки биомеханики сокращений миокарда позволили получить важную информацию для прогнозирования отдалённых исходов, связанных со структурными изменениями миокарда. Какова роль данных методов исследования в диагностике и выборе тактики лечения заболевания в остром периоде?

2. В исследование включались пациенты с различными сопутствующими заболеваниями. Могло ли наличие сопутствующей патологии повлиять на уровни высокочувствительных биомаркеров, оценивавшиеся в работе? Было ли это учтено при анализе и интерпретации полученных результатов?

Замечания

За исключением незначительных замечаний по оформлению, вопросов, возражений и замечаний, которые могли бы повлиять на высокую позитивную оценку рецензируемой диссертационной работы, нет.

Заключение

Все вышеизложенное позволяет сделать следующее заключение: диссертационная работа Керчевой Марии Анатольевны на тему «Изменения биомеханики сердца и профилактика развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным передним инфарктом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является законченным научно-квалификационным трудом, в котором сформулировано и обосновано ряд научных положений, содержащих в себе решение актуальной научной задачи – поиску клинико-инструментальных и лабораторных предикторов развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда.

В настоящей работе решена научно-практическая задача по выбору наиболее информативных параметров биомеханики сердца и лабораторных маркеров, сроках их оценки, ассоциированных с развитием неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда.

По актуальности, новизне полученных результатов, объему и качеству проведенных исследований, научной и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Начальник службы по развитию
регионального здравоохранения
Управления по реализации
Федеральных проектов,
доцент кафедры анестезиологии и
реаниматологии Института образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, к.м.н.

А.Н. Яковлев

Подпись руки Яковлева А.Н. заверяю

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, д.м.н., профессор



А.О. Недошивин

24.05.2019

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Тел. +7 (812) 702-37-30.

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Яковлев Алексей Николаевич

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института образования, начальник службы по развитию регионального
здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов