

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидатской диссертации Колесникова Вадима Сергеевича «Эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы

Диссертационное исследование Колесникова В.С. посвящено важной проблеме современной кардиологии – повышению эффективности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Актуальность выбранной темы продиктована высокой клинической, экономической и социальной значимостью заболевания, развитие которого приводит к значительному росту затрат на лечение, ухудшению качества жизни пациентов и увеличению летальности. Ежегодно ИБС уносит жизни нескольких миллионов человек во всем мире, а одной из наиболее частых причин смерти является острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ОИМпST).

В настоящее время одной из наилучших стратегий повышения выживаемости больных с ОИМпST является раннее восстановление перфузии в ишемизированном участке сердечной мышцы. В то же время внезапное возобновление кровотока в инфаркт-зависимой артерии может приводить к развитию реперфузионных аритмий, снижению сократительной способности сердца и ухудшению прогноза. Это требует поиска новых методов лечения ОИМпST, позволяющих предотвратить либо уменьшить степень выраженности реперфузионного повреждения миокарда.

Одним из методов адаптации миокарда к ишемии и реперфузии является потенцирование его ишемического пре- и посткондиционирования. Четкая концепция этих использования такого подхода была сформулирована сравнительно недавно, в связи с чем эффективность различных методик

индукции пре- и посткондиционирования остается малоизученной, а конкретные терапевтические схемы достаточно не разработаны.

Целью работы Колесникова В.С. явилось повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству, путем применения фармакологического триггера пре- и посткондиционирования аденозина.

В задачи исследования входила оценка эффективности аденозина в профилактике реперфузионного повреждения миокарда, анализ влияния препарата на структурно-функциональное состояние миокарда, выраженность сердечной недостаточности и миокардиальной ишемии, качество жизни, риск кардиоваскулярных событий и смертность в госпитальном и отдаленном периоде заболевания.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность основных положений диссертационного исследования обеспечивается достаточным объемом материала (180 пациентов), использованием оптимальных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования и статистического анализа. Работа выполнена на высоком научно-методическом и методологическом уровне. Выводы четко аргументированы, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования. Практические рекомендации логичны, носят клиническую направленность.

Результаты проведенного исследования в полном объеме отражены в публикациях и докладах.

Диссертация изложена на 168 страницах текста и состоит из введения и 6 глав (в том числе обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников (264 наименований, из которых 64 – кириллицей и 200 – латиницей). Работа

иллюстрирована 11 рисунками и 31 таблицей.

Во введении представлена информация, убедительно демонстрирующая актуальность выбранной темы. Четко сформулированы цель и конкретные задачи исследования, приведены научная новизна работы и практическая значимость полученных результатов исследования. Изложены сведения об апробации работы, полноте отражения ее основных результатов в литературе, определен личный вклад автора в исследование. Отмечено, что результаты выполненной работы широко представлены на научно-практических конференциях и съездах, как регионального, так и международного уровней.

Обзор литературы содержит анализ основных отечественных и иностранных научных источников за последние 4-6 лет, посвященных изучению роли пре- и посткондиционирования в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений миокарда при ОИМпСТ. Четко сформулированы понятия пре- и посткондиционирования, подробно описаны их механизмы и этапы, достаточно полно изложены сведения о факторах, определяющих реализацию защитных эффектов изучаемых процессов. Значительная часть обзора литературы посвящена перспективам фармакологического прекодиционирования в лечении ИБС. Из литературного обзора логично вытекает целесообразность дальнейшего изучения места аденозина в инициации процессов ишемического пре- и посткондиционирования и необходимость разработки патогенетически обоснованных способов оптимизации его применения.

Далее представлена информация о материале и методах исследования, изложены критерии включения и исключения пациентов из исследования, описаны этапы работы и распределение больных на группы на каждом этапе. Подробно представлены методы клинического, лабораторного, инструментального исследований и схема применения аденозинсодержащего препарата. В конце раздела тщательно изложены методы статистической обработки и сравнения полученных результатов.

Третья глава посвящена влиянию фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина на течение и клинические исходы ОИМпСТ в госпитальном периоде заболевания. В ней представлены данные о влиянии прекондиционирования аденозином на эффективность реперфузии и частоту развития феномена «no-reflow» при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), описана эффективность аденозина в профилактике реперфузионных нарушений ритма, динамика маркеров некроза миокарда и показателей его сократительной функции на фоне применения аденозина, проанализированы частота внутригоспитального развития кардиоваскулярных событий, качество жизни больных и продолжительность госпитализации.

Отдаленные результаты применения аденозина детально освещены в четвертой главе. Здесь представлен сравнительный анализ тяжести ишемии миокарда, выраженности сердечной недостаточности, качества жизни больных и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам при применении аденозина и стандартной терапии в течение через 12-и месяцев после перенесенного ОИМпСТ. Полученные результаты наглядно отражены в таблицах и рисунках.

Сведения об оптимизации методики пре- и посткондиционирования аденозином у больных с ОИМпСТ изложены в пятом разделе. Автором представлены данные о предикторах эффективности препарата, разработана математическая модель прогнозирования последней, описаны результаты субисследования, посвященного проверке предсказательной ценности предложенной модели.

В разделе, посвященном анализу и обобщению результатов работы, соискатель отражает взаимосвязь между изученными явлениями, патогенетически обосновывает целесообразность добавления аденозина к комплексному лечению больных ОИМпСТ и логично подводит итоги проведенного исследования.

Завершают работу выводы и практические рекомендации, которые в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам, представляются обоснованными и не вызывают возражений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Предпринятая автором попытка определения роли аденозина в комплексном лечении больных с ОИМпСТ отличается новизной и высокой практической значимостью. Несмотря на довольно большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных эффективности внутривенного и внутрикоронарного применения аденозина при ОИМпСТ, до настоящего времени не предпринималась попытка оценить влияние таблетированных форм препарата на течение и исход заболевания. Кроме того, до сих пор не были изучены отдаленные результаты применения фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином у данной категории больных.

В работе Колесникова В.С. впервые разработан способ фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием пероральных форм аденозина, применение которого, как продемонстрировано автором, позволяет существенно снизить риск развития реперфузионного повреждения миокарда, способствует уменьшению выраженности ремоделирования и улучшению сократительной функции ЛЖ, сопровождается улучшением качества жизни, снижением частоты ишемических эпизодов и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ.

Исследование не ограничивается оценкой эффективности разработанного метода фармакологической кардиопротекции аденозином в общей популяции больных с ОИМпСТ. Большая часть работы посвящена выявлению факторов, влияющих на эффективность предложенной методики и оптимизации её применения. Установление предикторов эффективности аденозина дало

основание автору в особенности рекомендовать применение данного препарата у определенных категорий больных. Добавление аденозина к комплексному лечению у пациентов с прогнозируемой высокой эффективностью позволяет не только уменьшить риск реперфузионного повреждения миокарда и тяжесть ишемических проявлений, но и достигнуть улучшения отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Несомненна высокая практическая направленность работы: предложенные соискателем рекомендации по использованию методики фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином, основанные на результатах проведенного исследования, могут использоваться в практике рентгенэндоваскулярных хирургов, кардиологов, терапевтов, семейных врачей.

По теме диссертационного исследования, автором опубликовано достаточное количество работ, в том числе статей в изданиях, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объём диссертации, её структура и оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Имеются некоторые **замечания** к рецензируемой работе:

1. Учитывая важность временных интервалов при индукции пре- и посткондиционирования, целесообразно было бы указать временной диапазон и средние сроки между появлением симптомов инфаркта миокарда, первым приемом препарата и проведением ЧКВ.

2. В разделе «Материал и методы» необходимо привести обоснование предлагаемой схемы применения препарата.

3. В тексте работы часто встречаются сокращения "мес" и "мин". В обоих случаях в конце должна стоять либо точка, либо слово должно быть приведено целиком, без сокращения.

Указанные замечания не являются существенными и не уменьшают общей значимости диссертационной работы.

В процессе ознакомления с диссертацией также возникли следующие вопросы:

1. Проводилось ли сравнение между группами больных с прогнозируемой низкой эффективностью аденозина, получавших и не получавших исследуемый препарат?

2. Связана ли, по мнению автора, долгосрочная эффективность препарата с продолжением его приёма, или это – результат эффекта, достигнутого в остром периоде инфаркта миокарда?

3. Какой вклад, на Ваш взгляд, в достижение результата лечения вносили остальные активные компоненты изучаемого препарата – молсидомин и фолиевая кислота? Насколько обосновано утверждение о том, что полученные эффекты являются следствием действия именно аденозина?

Заключение

Диссертационная работа Колесникова Вадима Сергеевича «Эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству», выполненная в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького под руководством доктора медицинских наук, профессора Ватутина Н. Т. и представленная к защите по специальности 14.01.05 – кардиология, является завершённой научной работой, оформленной на современном методологическом уровне и решающей актуальную для современной кардиологии задачу – оптимизацию методов кардиопротекции и

