

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации



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

бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
г. Кемерово, Кемеровская область – Кузбасс, 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»,
академик РАН О.Л. Барбараш



«29» октября 2025 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Дилия Станислава Викторовича на тему «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Феномен "no-reflow" остается одной из ключевых нерешенных проблем в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Известно, что его распространенность варьирует от 5% до 70% в зависимости от метода диагностики, а наличие микроваскулярной обструкции (МВО) ассоциируется с увеличением летальности в 3 раза, риском сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ).

Несмотря на применение тромболизиса, механической аспирации и вазодилататоров, рефрактерные формы "no-reflow" сохраняются у 5,3% пациентов после ЧКВ (гл. 3.1), что требует поиска новых терапевтических стратегий.

Работа Дилия С.В. посвящена важной задаче — оценке эффективности и безопасности нового способа купирования этого осложнения в виде интракоронарного введения эпинефрина. Исследование актуально не только в контексте улучшения краткосрочных исходов, но и для предотвращения долгосрочных осложнений, таких как хроническая сердечная недостаточность, что соответствует приоритетам современной науки в кардиологии.

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

Автор впервые доказал, что интракоронарное введение эпинефрина в дозе 100 мкг купирует рефрактерный феномен "no-reflow" у 55,6% пациентов, восстанавливая кровоток (TIMI 3) и снижая индекс объема МВО по данным МРТ. В работе применена мультимодальная оценка миокардиального кровотока, включая количественный анализ МВО методом МРТ (T2-взвешенные изображения, отсроченное контрастирование) и динамическую однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФКТ) с расчетом резерва кровотока. Это позволило выявить ранее не изученные аспекты:

1. Корреляцию между относительным резервом миокардиального кровотока (ОРМК) и объемом МВО, подтверждающую роль функциональных нарушений микроциркуляции.

2. Снижение индексированного объема МВО в группе эпинефрина, что было связано с улучшением систолической функции ЛЖ.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов

Результаты работы имеют явный трансляционный потенциал. Метод интракоронарного введения эпинефрина технически доступен и не требует дополнительного оборудования, может выполняться в любой рентген-операционной с использованием стандартных катетеров и не требует специального обучения персонала. Метод безопасен, так как приводит только к кратковременному повышению АД и ЧСС, что не требует медикаментозной коррекции и не вызывает жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Намеченная тенденция к снижению частоты MACE на 30% в течение месяца и лучшее сохранение ФВ ЛЖ открывают перспективы для снижения смертности и инвалидизации пациентов. Предложенный метод устраняет коронароспазм, что подтверждает его патогенетическую значимость.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе Диля С.В., обладают высокой степенью обоснованности, что подтверждается следующими аспектами:

Методологическая строгость исследования:

1. Дизайн исследования соответствует международным стандартам доказательной медицины. Протокол зарегистрирован в базе ClinicalTrials.gov, что обеспечивает прозрачность и воспроизводимость результатов.

2. Использование рандомизации и контрольной группы минимизирует систематические ошибки.

Комплексная диагностическая база в виде мультимодальной оценки миокардиального кровотока (коронарная ангиография, МРТ с T2-взвешенными изображениями, отсроченное контрастирование, динамическая ОФЭКТ) обеспечивает объективность и полноту данных.

Статистическая достоверность результатов подтверждается корректным применением современных методов статистической обработки данных

Практическая и теоретическая ценность

В работе показана возможность безопасного болюсного медленного введения 100 мкг эпинефрина в устье инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда при развитии рефрактерного феномена "no-reflow". При этом получены доказательства улучшения коронарного кровотока, уменьшения миокардиального повреждения и более эффективного сохранения фракции выброса левого желудочка по сравнению с контрольной группой. Также обнаружена тенденция к уменьшению частоты развития MACE при наблюдении пациентов после выписки из стационара. Таким образом, при увеличении количества случаев использования этого метода лечения, можно ожидать улучшения качества жизни пациентов, как результат сохранения сократительной способности миокарда. Предложенный метод лечения не требует дополнительного оборудования или специальных курсов повышения квалификации хирургов, не повышает стоимость лечения, может применяться в любой рентген-операционной и при широком использовании будет способствовать улучшению исходов заболевания.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проанализировал русскоязычную и англоязычную литературу по исследуемой теме. Разработал дизайн-протокол исследования, который зарегистрировал в международной базе Clinicaltrials.gov. Проводил отбор пациентов и их последующую рандомизацию, курировал пациентов в качестве дежурного кардиолога во время выполнения ЧКВ и введения эпинефрина, а также как лечащий врач во время госпитального периода с последующим амбулаторным наблюдением. Сформировал исходные базы данных, с последующим их заполнением статистической обработкой, проанализировал полученные результаты и представил их в графической форме, сформулировал выводы, написал тезисы и научные статьи, выступал с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических и терапевтических конгрессах.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа Дилия Станислава Викторовича изложена на 150 страницах основного текста, иллюстрирована 20 рисунками и содержит 22 таблицы. Работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ и включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственного исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, заключение и список литературы.

Библиографический список включает 150 наименований, из них 76 источников на иностранных языках, что свидетельствует о глубокой проработке проблемы и использовании актуальных отечественных и зарубежных научных данных. В работе широко представлены публикации последних лет, включая источники из высокорейтинговых международных журналов, посвящённые изучению реперфузионных осложнений, феномена «no-reflow», визуализационных методик и современных интервенционных подходов в кардиологии.

Материалы диссертации апробированы на международных, всероссийских и региональных научных конференциях, что подтверждает актуальность и признание полученных данных в профессиональном сообществе. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для представления результатов диссертационных работ, относящихся к категории K1 (из них 3 - Scopus, 2 - WoS, 1 - в журнале Q1 Scopus), 4 тезиса в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 1 тезис в сборниках зарубежных конференций, 1 глава в коллективной монографии, 2 победы в конкурсе молодых ученых в рамках конгрессов с международным участием. Все

опубликованные материалы в полном объёме отражают основные результаты, положения и практические рекомендации диссертационной работы.

Во введении к диссертационной работе отражена актуальность выполненного исследования, степень разработанности проблемы, грамотно сформулирована цель, которая отражает основную идею диссертационной работы. Задачи исследования соответствуют поставленной цели, а также основным научным результатам, выводам и положениям, выносимым на защиту, представлена научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В главе 1 («Обзор литературы») представлены данные, отражающие современное состояние проблемы феномена «no-reflow» при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. Автор последовательно анализирует патофизиологические механизмы, лежащие в основе данного синдрома, включая ишемически-реперфузионное повреждение, эндотелиальную дисфункцию, спазм микрососудов и воспалительный каскад. Значительное внимание уделено современным подходам к диагностике, включая использование инвазивных и неинвазивных методов оценки реперфузии, таких как TIMI flow, индекс микроваскулярной резистентности, контрастная МРТ и ОФЭКТ. Освещены существующие методы фармакологической коррекции «no-reflow», в том числе применение аденозина, нитратов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов GP IIb/IIIa и симпатомиметиков. Проведен критический анализ результатов клинических исследований, демонстрирующих противоречивые данные о влиянии различных препаратов на исходы у данной категории пациентов. Особо подчёркнута необходимость поиска эффективных, доступных и легко реализуемых стратегий лечения рефрактерных форм феномена «no-reflow». Обзор построен логично, опирается на современные источники, включая публикации за последние 5 лет, и служит убедительным обоснованием актуальности выбранной темы.

Во второй главе («Материал и методы исследования») представлена клиническая характеристика пациентов, описан дизайн исследования, представлены клинико-инструментальные методы исследования. В исследование включено 90 пациентов, что достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистики.

В главе «Результаты исследования» представлено подробное изложение полученных данных, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина у пациентов с рефрактерным феноменом «no-reflow» после первичной ЧКВ. Автор демонстрирует высокую частоту восстановления адекватного кровотока (TIMI 3) в группе эпинефрина по сравнению с контрольной, а также приводит количественные данные по снижению объёма микроваскулярной обструкции по результатам контрастной МРТ. Дополнительно

оценены показатели миокардиального резерва кровотока по данным ОФЭКТ, динамика фракции выброса ЛЖ, уровни кардиоспецифических ферментов и частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) в течение наблюдения. Проведён субанализ по ангиографическим типам восстановления кровотока, наличию сопутствующих факторов риска и срокам реперфузии. Все данные представлены в виде таблиц и рисунков, сопровождаются статистически обоснованными комментариями, с указанием уровней значимости. Результаты логично вытекают из поставленных задач и служат убедительной основой для формулировки выводов и практических рекомендаций.

В главе 4 представлено обсуждение полученных результатов. При обсуждении результатов была продемонстрирована способность автора анализировать полученные данные. Исследователем подробно изучена современная литература по данной проблеме, собран большой материал, осуществлен тщательный анализ полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, полноценно передают результаты исследования и поставленные задачи, а также подтверждены внедрением в организацию лечебно-диагностического процесса Научно-исследовательского института кардиологии - филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Практические могут быть использованы в клинических протоколах. Список использованной литературы содержит 149 источников, что отражает практический интерес к обсуждаемой в диссертации проблеме.

В автореферате отражены все основные положения диссертационной работы.

Работа соответствует формуле и паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а именно пунктам:

3. Заболевания коронарных артерий сердца.

6. Атеросклероз.

13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

14. Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. Из непринципиальных замечаний:

- 1) Представляется определение рефрактерного феномена "no-reflow", предложенное соискателем, не полным. Важное значение имеет не только

число медикаментозных, технических воздействий, после которых феномен "no-reflow" не разрешился, но и интервал времени между последним лечебным воздействием и контрольным исследованием уровня эпикардиального кровотока. Чем больше интервал, тем больше вероятность получить эффект от воздействия. Поэтому интервалы контрольного исследования уровня эпикардиального кровотока включаться в определение рефрактерного феномена "no-reflow".

- 2) В обзоре литературы не представлен детальный анализ исследований тестирующих подходы для состояния рефрактерного феномена "no-reflow" даже среди фигурирующих в списке литературы.
- 3) Безусловная научная новизна в виде первого рандомизированного исследования тестировавшего результаты применения эпинефрина во время ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" не отмечена в разделе научная новизна.

Однако в процессе её изучения возникло несколько уточняющих вопросов:

1. Почему применение эпинефрина при широко используется в лечении феномена "no-reflow" несмотря на то, что вами представлены публикации о его применении начиная с 2002 года?
2. Почему вами не тестировалась степень коронарного тромбоза в группах перед ЧКВ? Степень тромбоза непосредственно влияет на вероятность развития и тяжесть феномена "no-reflow". Различия в группах по этому параметру могли привести к несопоставимости исследуемых групп и искажению окончательного результата.
3. Почему в качестве одной из конечных точек не применялась ангиографическая оценка миокардиальной перфузии после применения эпинефрина (например, по методологии The TIMI Myocardial Perfusion Grade или Myocardial Blush Grade)?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа С.В. Дилия «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача в области кардиологии — разработка и клиническое обоснование интракоронарного введения эпинефрина как эффективного и безопасного метода купирования рефрактерного феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпST, имеющей важное значение для специальности 3.1.20-

Кардиология.

Диссертация Диля С.В. «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании № 20 Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» от 29.10.2025 г.

Заведующий отделом хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук



Владимир Иванович Ганюков

Подпись д.м.н. Ганюкова В.И. – заверяю

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



Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр.6. Тел: 8(3842) 643-308. Факс: 8(3842) 643-410. e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru