

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Починка Ильи Григорьевича на диссертационную работу Диля Станислава Викторовича «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Феномен «no-reflow» остаётся одной из наиболее противоречивых и нерешенных проблем современной интервенционной кардиологии. Несмотря на техническую успешность экстренных ЧКВ у пациентов с ИМпST, само по себе восстановление проходимости инфаркт-связанной артерии не гарантирует адекватной миокардиальной перфузии. Именно с этим феноменом – отсутствием реперфузии на уровне микроциркуляции при открытом эпикардиальном сосуде – сегодня всё чаще связывают неблагоприятный прогноз, высокий риск ранней смерти и развитие постинфарктной сердечной недостаточности.

Особую клиническую настороженность вызывают рефрактерные формы no-reflow, когда даже комбинированное применение существующих фармакологических и механических стратегий оказывается малоэффективным. Несмотря на десятилетия изучения, эта патология до сих пор остаётся без чётких клинических рекомендаций, и выбор терапии зачастую зависит от личного опыта интервенционного кардиолога. Именно в таких ситуациях появляется потребность в простых, доступных и воспроизводимых решениях.

В этом контексте особую ценность представляет диссертация С.В. Диля, в которой рассматривается интракоронарное применение эпинефрина – препарата, хорошо известного врачам всех специальностей, но мало исследованного в условиях ЧКВ при рефрактерном «no-reflow». Работа предлагает не просто новую

интерпретацию старого препарата, а потенциально клинически применимую стратегию, что особенно важно для учреждений, не имеющих доступа к дорогостоящим альтернативам.

Таким образом, исследование отвечает актуальному запросу современной практической кардиологии: поиск эффективного, патогенетически обоснованного и при этом ресурсно не затратного способа коррекции тяжёлого реперфузионного осложнения. В этом заключается не только его научная новизна, но и высокая практическая значимость.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации

Диссертационная работа отличается высоким уровнем методологической проработки и научной добросовестности. Автору впервые удалось реализовать рандомизированное клиническое исследование, включающее комплексную мультимодальную визуализацию миокардиальной реперфузии, представленную коронарографией, контрастной магнитно-резонансной томографией и динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографией. Такое сочетание методов в едином протоколе исследования встречается крайне редко и на сегодняшний день является уникальным для отечественной практики. Использование трёх взаимодополняющих инструментов объективизации реперфузионного статуса позволяет существенно повысить достоверность полученных результатов и свидетельствует о зрелом научном подходе автора к исследуемой проблеме.

Особую значимость представляют проведённые количественные оценки объёма микроваскулярной обструкции (МВО) и миокардиального резерва кровотока. Эти показатели традиционно относятся к сфере экспериментальных или изолированных визуализационных исследований, и их включение в клинический

протокол, тем более на фоне интервенционного вмешательства, свидетельствует о научной новизне и комплексности подхода. Полученные значения сопоставлены между собой, проанализированы в динамике и подвергнуты статистической интерпретации, что позволяет рассматривать их как надёжные и воспроизводимые.

Исследование организовано с соблюдением всех международных стандартов клинической работы: протокол предварительно зарегистрирован в базе ClinicalTrials.gov (NCT04573751), обеспечена рандомизация, чётко определены критерии включения и исключения. Размер выборки ($n=90$) обеспечил необходимую статистическую мощность. Проведённая математическая обработка включает как параметрические, так и непараметрические методы анализа, расчёт апостериорной мощности, корреляционный анализ между независимыми переменными и подгрупповые сравнения. Это позволяет с уверенностью утверждать, что сделанные выводы имеют высокую степень статистической обоснованности.

Таким образом, диссертация демонстрирует сочетание новизны концептуального уровня, оригинального дизайна исследования и высокой достоверности представленных данных, что в совокупности подтверждает научную состоятельность проведённой работы.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации Станислава Викторовича Диля, являются обоснованными, логически последовательными и подтверждены результатами оригинального клинического исследования, выполненного в соответствии с современными требованиями доказательной медицины.

Клинический протокол, положенный в основу исследования, предварительно зарегистрирован в международной базе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04573751), включал рандомизацию, чёткие критерии включения и исключения, а также стандартизированные методы визуализации и оценки эффективности. Применение трёх взаимодополняющих методов — коронарной ангиографии, контрастной МРТ и динамической ОФЭКТ — позволило объективизировать динамику реперфузии и микроваскулярной обструкции, что существенно повышает достоверность сделанных выводов.

Статистическая обработка данных проведена с учётом распределения признаков и включает как параметрические, так и непараметрические методы, апостериорную оценку мощности, корреляционный и подгрупповой анализ. Все полученные результаты интерпретированы на фоне современных представлений о патогенезе феномена «no-reflow», а выводы логично вытекают из полученных данных, не носят спекулятивного характера и имеют практическую направленность.

Предложенные практические рекомендации — в частности, алгоритм применения интракоронарного эпинефрина при рефрактерном «no-reflow» — основаны на клинических данных и уже внедрены в работу рентгенохирургического отделения научного центра, что подтверждает их применимость.

Научно-практическая значимость и внедрение

С точки зрения кардиолога-клинициста, наиболее ценным в данной работе является то, что предложенный подход не требует специализированного оборудования, может быть реализован в экстренных условиях и потенциально применим в широкой клинической практике. Препарат доступен, его фармакодинамика хорошо известна, а методика введения — технически простая.

Интракоронарное введение эпинефрина позволило добиться восстановления перфузии (TIMI 3) у значительного числа пациентов, уменьшить выраженность МВО и улучшить показатели раннего восстановления функции ЛЖ. Дополнительно показано достоверное снижение уровня тропонинов, КФК-МВ и частоты МАСЕ, что усиливает аргументы в пользу клинической эффективности метода.

Важно, что методика уже получила практическое применение в отделении рентгенохирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, что указывает на её реальную жизнеспособность и практическую ценность. Это обстоятельство — один из важнейших маркеров зрелости научного исследования.

Личный вклад соискателя

Станислав Викторович Диль продемонстрировал высокий уровень самостоятельности на всех этапах выполнения диссертационной работы. Им лично сформулирована научная гипотеза, определена цель и структура исследования, составлен оригинальный дизайн клинического протокола с включением мультимодальной визуализации (коронарография, контрастная МРТ, динамическая ОФЭКТ), что само по себе требует хорошей клинико-диагностической подготовки.

Автор организовал процесс включения пациентов, контролировал проведение инвазивных процедур, обеспечивал сбор клинических и инструментальных данных, а также принимал участие в интерпретации визуализационных находок совместно со специалистами смежного профиля. Следует отметить, что именно соискателю принадлежит идея количественной оценки микроваскулярной обструкции и соотнесения её с показателями перфузии миокарда и функционального восстановления, что усиливает научную ценность исследования.

Статистическая обработка и визуализация данных (графики, таблицы, диаграммы) также выполнены автором. Особого внимания заслуживает уровень

научной аргументации при формулировании выводов и практических рекомендаций — они не являются декларативными, а чётко коррелируют с представленными результатами и клиническим контекстом.

Объективным подтверждением значительного личного вклада служат публикации соискателя в рецензируемых научных журналах, участие в профильных конгрессах и симпозиумах, где доклады по теме диссертации неоднократно получали признание профессионального сообщества. Таким образом, работа С.В. Дилия носит ярко выраженный индивидуальный характер и отвечает критериям самостоятельной научно-квалификационной работы.

Структура диссертационной работы

Диссертация Станислава Викторовича Дилия «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» изложена на 150 страницах машинописного текста и включает все структурные элементы, соответствующие требованиям ВАК: введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов, главу с результатами собственного исследования, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения.

Работа содержит 22 таблицы и 20 рисунков, наглядно иллюстрирующих клинико-анатомические особенности, количественные характеристики исследования, результаты визуализации и динамику функциональных параметров. Иллюстративный материал подобран грамотно, способствует визуализации ключевых положений и облегчает понимание результатов.

Список литературы включает 149 источников, из них 76 — на иностранных языках. Такой объём и международная представленность библиографии подтверждают глубокое изучение проблемы и включение автора в актуальную

мировую научную повестку. Отобранные источники охватывают фундаментальные и современные аспекты патогенеза феномена «no-reflow», принципы перфузионной визуализации и подходы к интервенционной терапии.

Первая глава содержит всесторонний анализ современной научной литературы, посвящённой феномену «no-reflow». В обзоре акцент сделан на патофизиологических механизмах микроциркуляторных нарушений, существующих классификациях, а также методах диагностики с учётом современных возможностей визуализации. Отражены противоречивые аспекты понимания обратимости «no-reflow» и обоснована актуальность поиска новых терапевтических решений.

Вторая глава описывает дизайн и методологию проведённого рандомизированного исследования. Подробно представлены критерии включения и исключения, логика выбора дозировки эпинефрина, принципы рандомизации, протоколы визуализации и описание используемого диагностического оборудования. Обоснована необходимость мультимодального подхода к визуализации, изложены принципы количественной оценки микроваскулярной обструкции и миокардиального резерва.

Третья глава содержит результаты клинической части исследования. Представлены исходные характеристики групп, данные ангиографического контроля, результаты применения эпинефрина в сравнении с группой стандартной терапии. Выполнена динамическая оценка миокардиальной перфузии, объёма МВО, функции ЛЖ и уровня маркёров повреждения миокарда. Приведены таблицы и графики, отражающие различия между группами и подгруппами, а также статистически значимые корреляции.

Четвёртая глава посвящена обсуждению полученных данных с их сопоставлением с литературными источниками. Автор объективно оценивает место эпинефрина среди существующих стратегий терапии рефрактерного «no-reflow», подчёркивает ограничения исследования, а также делает акцент на патогенетически

обоснованной целесообразности выбранного подхода. Обсуждение завершается формулировкой обоснованных выводов и практических рекомендаций.

Заключение, выводы и практические рекомендации подытоживают проведённую работу, содержат чётко сформулированные позиции, отражающие научную и практическую значимость исследования, а также очерчивают перспективы дальнейшего изучения проблемы.

Таким образом, структура диссертационной работы полностью отвечает академическим требованиям, отражает последовательность научного поиска и обеспечивает комплексное представление как о теоретических основах исследования, так и о его практической направленности.

В автореферате в полном объеме отражены цель и задачи исследования, сформулированы положения, выдвигаемые на защиту, представлены основные результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

Основные результаты диссертации автора отражены в 9 научных работах, 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,

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.20 – Кардиология, поскольку посвящена изучению одной из ключевых клинических проблем в области ишемической болезни сердца — феномена «no-reflow» при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. Работа охватывает вопросы патогенеза, диагностики и интервенционного лечения, включает использование современных методов визуализации миокардиальной реперфузии и направлена на оптимизацию лечебных подходов у пациентов с острыми коронарными синдромами.

Замечания по диссертации

1. Имеются небольшие замечания по оформлению иллюстративного материала. В частности, в таблице 14 в последнем столбце представлен уровень значимости p , но не ясно к сравнению каких данных (каких столбцов) этот уровень значимости относится. Также на рисунках №№ 11, 12, 13, 18, 19, 20 не указан уровень значимости представленных на графиках отличий между группами и в пределах каждой из групп в динамике (эти данные можно найти в тексте, но обычно для удобства значения p принято указывать на рисунках или в подписях к рисункам).
2. Найдены опечатки, в частности, указанные данные в тексте и таблице-10 не соответствуют данным, представленным на рисунке-10.
3. Было бы целесообразно более детально представить характер лечебных мероприятий по разрешению *no-reflow* в группе сравнения.

Замечания носят незначительный характер, относятся не к содержанию работы, а скорее к ее оформлению, поэтому не снижают общего научного и практического уровня диссертации.

При ознакомлении с этой интересной работой возникло несколько вопросов к автору диссертации.

1. Автор убедительно показал эффективность внутриартериального введения небольших доз эпинефрина при лечении рефрактерного *no-reflow*. В тоже время, автор справедливо указывает на многофакторный характер патогенеза микроваскулярной обструкции. Можно предполагать, что не у всех пациентов с этим гетерогенным осложнением применение эпинефрина будет одинаково эффективным.

И действительно, данные, представленные в диссертации показывают, что приблизительно в каждом 2 случае введение эпинефрина не сопровождалось достижением кровотока TIMI 3 и приблизительно у каждого 4 пациента не наблюдалось резолуции сегмента ST $\geq 50\%$.

Вопрос. Проводился ли сравнительный анализ успешных и неуспешных случаев применения эпинефрина? Может быть удалось нащупать фенотип (ангиографический или клинический) наиболее успешного ответчика на введение эпинефрина?

2. По дизайну исследования эпинефрин при «рефрактерном» no-reflow, т.е. был вторым шагом лечения этого осложнения. **Вопрос.** Можно ли использовать эпинефрин в качестве вмешательства первой линии при лечении no-reflow? Если да, то в каких случаях?

Заключение

Диссертационная работа Станислава Викторовича Диля «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» является содержательной и завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная для клинической кардиологии задача — разработка эффективной тактики для лечения жизнеугрожающего осложнения первичной ЧКВ, при этом подход основан на патофизиологическом обосновании и проверен в рамках строго спланированного клинического исследования.

По совокупности представленных материалов, обоснованности методологии, глубине анализа и уровню самостоятельности соискателя, диссертация С.В. Диля «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» полностью соответствует критериям, изложенным в пункте

9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления правительства РФ от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 г.), а автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

 Починка Илья Григорьевич

«30» 10 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Починка Ильи Григорьевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

"ПИМУ" Минздрава России, к.б.н., доцент  Сорокина Юлия Андреевна
«30» 10 2025 г.

МП

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России).

Адрес организации: 603005, Российская Федерация, город Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

Телефон: 8 (831) 422-13-30

Адрес электронной почты: rector@pimu.nn.net