

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Азарова Алексея Викторовича 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

Проблема рефрактерного феномена «no-reflow» у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) остаётся одной из наиболее сложных и слабо разработанных в современной кардиологии. Несмотря на широкое распространение чрескожных коронарных вмешательств, успешная реперфузия далеко не всегда сопровождается восстановлением эффективной миокардиальной перфузии. Особенно настораживает устойчивость «no-reflow» к традиционным фармакологическим и механическим стратегиям, что предопределяет высокую летальность и риск неблагоприятного ремоделирования миокарда. Диссертация С.В. Диля, посвящённая интракоронарному применению эпинефрина в этой критической клинической ситуации, решает не только актуальную, но и клинически значимую задачу. Методика проста в реализации, не требует специализированного оборудования и специальных навыков, что делает её потенциально масштабируемой в реальной клинической практике.

В связи с вышеизложенным, актуальность темы выполненной работы не вызывает сомнений.

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

Впервые в отечественной и международной практике представлен рандомизированный клинический протокол, в котором интракоронарное введение

эпинефрина исследовано как метод лечения рефрактерного феномена «no-reflow» у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Уникальной особенностью работы является применение мультимодальной визуализации: ангиография, контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ) и динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Такой комплексный подход впервые позволил верифицировать эффект препарата не только на уровне коронарного русла, но и в микроциркуляторном контексте.

Впервые установлено, что интракоронарное введение эпинефрина в условиях рефрактерного «no-reflow» восстанавливает адекватный кровоток (TIMI 3) у более чем половины пациентов, снижает индекс микроваскулярной обструкции. Получены новые знания о патофизиологических механизмах эффекта эпинефрина в данной клинической ситуации, в том числе о его способности воздействовать на спазм микрососудов и, таким образом, устранять один из ключевых факторов «no-reflow».

Научную ценность также представляет впервые выполненный анализ корреляции между функциональными показателями, полученными с помощью ОФЭКТ, и структурными характеристиками миокарда, оценёнными по данным контрастной МРТ. Такой синтез различных методов визуализации ранее не применялся в исследованиях, посвящённых терапии «no-reflow», что подчёркивает методологическую новизну и высокий уровень проработки.

Впервые в клинических условиях обоснована концепция, что у части пациентов феномен «no-reflow» является функционально обратимым, в том числе благодаря целенаправленному фармакологическому воздействию на спазм сосудов. Выводы диссертации подтверждают актуальность пересмотра существующих подходов к фармакотерапии при ЧКВ у больных с высоким риском микроциркуляторных осложнений.

Результаты исследования легли в основу локального протокола по применению эпинефрина при рефрактерном «no-reflow», что представляет собой

важный шаг к расширению терапевтического арсенала интервенционного кардиолога и сосудистого хирурга.

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

Обоснованность основных положений, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена, прежде всего, четко продуманным дизайном работы. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендации работы не вызывает сомнений. Результаты исследования успешно внедрены в деятельность отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Работа основана на корректно спланированном клиническом исследовании, соответствующем принципам доказательной медицины. Протокол зарегистрирован в базе ClinicalTrials.gov (NCT04573751), использована рандомизация с контролем ключевых переменных, определены чёткие критерии включения. В исследование включено 90 пациентов, что обеспечивает достаточную статистическую мощность. Диагностика «no-reflow» базировалась на шкале TIMI и подтверждалась современными методами визуализации. Применена адекватная статистическая обработка данных, включая корреляционный анализ, что подтверждает надёжность полученных результатов. Выводы и результаты исследования опубликованы в ведущих российских и зарубежных изданиях, после прохождения рецензирования ведущих экспертов в области реперфузионной медицины.

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, 2 победы в конкурсе молодых ученых в рамках конгрессов с международным участием.

Теоретическая и практическая ценность

Предложенная методика обладает высокой клинико-практической значимостью, особенно с точки зрения врача-рентгенохирурга, осуществляющего экстренные вмешательства в условиях ограниченного времени. Эпинефрин — доступный, хорошо изученный препарат с понятным механизмом действия, не требующий специализированного оборудования или длительной подготовки. Его локальное введение в устье инфаркт-связанной артерии позволяет в кратчайшие сроки добиться восстановления коронарного кровотока даже при рефрактерном феномене «no-reflow», когда другие препараты оказываются неэффективными.

Кроме того, интракоронарное введение эпинефрина продемонстрировало улучшение функции левого желудочка, снижение уровня биомаркеров некроза и положительное влияние на частоту неблагоприятных кардиальных событий (MACE), хоть и без достижения статистической значимости, что подтверждает терапевтический потенциал метода. Теоретически работа подчёркивает роль вазоспазма как, одного из ключевых звеньев патогенеза. Методика уже внедрена в протоколы отделения рентгенохирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, что демонстрирует её практическую состоятельность.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно разработал протокол исследования, оформил его в форме статьи и опубликовал в профильном журнале. Также С.В. Диль самостоятельно зарегистрировал протокол на ClinicalTrials.gov, а затем организовал отбор и рандомизацию пациентов, проводил сбор данных и

наблюдение. Он выполнил анализ данных, интерпретацию результатов, оформление графиков, таблиц и выводов. Подтверждением личного участия служат публикации в ведущих рецензируемых изданиях, участие в конгрессах, а также получение наград в конкурсах молодых учёных. Вклад автора является безусловно самостоятельным и существенным.

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 традиционные разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственного исследования, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 22 таблицами, что способствует лучшему восприятию информации. Список использованных источников насчитывает 149 наименований, в том числе 76 иностранных, что отражает высокий уровень проработки современного научного контекста. Структура диссертации логична, выдержана в соответствии с требованиями ВАК, и обеспечивает ясность изложения основных положений исследования.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность выбранной темы и подчёркивает научную новизну работы. Сформулированная цель исследования отличается чёткостью и клинической целесообразностью, а поставленные задачи строго соответствуют заявленной цели и охватывают ключевые аспекты: от оценки реперфузионного статуса до анализа конечных клинических исходов.

Глава I «Обзор литературы» выполнена на высоком академическом уровне. Автор последовательно анализирует современное состояние проблемы феномена

«no-reflow», уделяя особое внимание его патогенезу, существующим подходам к диагностике и терапии, а также нерешённым вопросам. Привлечены данные как отечественных, так и зарубежных источников, включая публикации последних лет, что подчёркивает актуальность выбранной темы и хорошую ориентацию автора в современной научной повестке.

Во второй главе «Материал и методы» подробно охарактеризованы критерии включения и исключения, представлены параметры исследуемой популяции, описаны методы ангиографической и томографической визуализации, алгоритмы рандомизации и лекарственной терапии. Отдельного внимания заслуживает использование мультимодальной визуализации (КАГ, контрастная МРТ, динамическая ОФЭКТ), что придаёт исследованию особую глубину и оригинальность. Объём выборки и структура данных позволяют получать достоверные и статистически значимые результаты. Статистическая обработка выполнена с применением современных методов анализа, включая апостериорную оценку мощности и корреляционные модели.

Глава III «Результаты исследования» представляет собой развернутое изложение полученных данных. Представлены как ангиографические и томографические параметры, так и функциональные показатели, включая TIMI, индекс микроваскулярной обструкции (МВО), фракцию выброса ЛЖ, уровни тропонина и маркёров воспаления. Результаты сопоставлены между группами, структурированы в таблицах и диаграммах, проведён субанализ по типу восстановления кровотока. Отдельно оценены клинические исходы, включая показатели MACE. Представление материала отличается полнотой, аналитичностью и наглядностью.

Глава IV «Обсуждение» логично продолжает изложение результатов и содержит содержательное сопоставление полученных данных с современными литературными источниками. Автор корректно интерпретирует значение эпинефрина как фармакологического агента в контексте рефрактерного «по-

reflow», рассматривает механизмы его действия и возможные эффекты на микроциркуляцию и миокардиальное повреждение. Обсуждение выполнено критически и аргументированно.

Выводы сформулированы чётко, логично вытекают из представленных данных и полностью соответствуют целям и задачам исследования. Практические рекомендации кратки, но содержательны, направлены на оптимизацию ведения пациентов с ИМпST и стойким «no-reflow».

В автореферате в полном объёме отражены цель, задачи, положения, выносимые на защиту, а также основные результаты, выводы и практические рекомендации. Научные результаты нашли отражение в 34 публикациях, включая статьи в рецензируемых научных журналах и тезисы докладов, представленных на конференциях различного уровня.

Диссертация написана грамотным, ясным и академически выдержанным языком, отличается чёткой структурой, логичностью изложения и корректностью оформления. Работа полностью соответствует формуле 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 работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Диля С.В. нет. Однако в процессе её изучения возникло несколько замечаний и уточняющий вопрос, не снижающих научную и практическую ценность диссертации

Есть вопрос: Сколько пациентов с рефрактерным феноменом no-reflow имели высокую степень тромботической нагрузки (>3 по ангиографической классификации коронарного тромбоза TIMI thrombus grade)?

Заключение

Диссертационная работа Станислава Викторовича Дилия «Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача кардиологии, а именно: повышение эффективности лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом ST, осложнённым рефрактерным феноменом "no-reflow", путём изучения клинической роли интракоронарного введения эпинефрина как потенциального метода восстановления коронарного кровотока при недостаточной эффективности стандартной терапии.

Актуальность темы, современный уровень выполненной данной работы, большой объем материала, интересные результаты, существенные выводы и практические рекомендации позволяют признать, что диссертационная работа 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 21.04.2016 года № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017, № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024),

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заведующий отделом эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений ритма, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского), доктор медицинских наук, профессор

 Азаров Алексей Викторович

« 31 ». 10 2025г.

Подпись д.м.н., профессора Азарова Алексея Викторовича заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

д.м.н., профессор  Берестень Н.Ф.

« 31 ». 10 2025г.



МП

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)

Адрес организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2

Телефон: +7(499) 674-07-09

Адрес электронной почты: mz_moniki_info@mosreg.ru

Web-сайт организации: <https://monikiweb.ru/>