

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология, 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, медицинские науки), Стеклова Владимира Ивановича на диссертацию Мельник Натальи Валерьевны на тему «Прогностическая значимость новых неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти (турбулентность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т) у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором», представленную в диссертационный совет Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

### **Актуальность темы исследования.**

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является частым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди пациентов с ишемической болезнью сердца. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) в современной кардиологии прочно заняли свое место в качестве средств, направленных на профилактику внезапной сердечной смерти у пациентов высокого риска. Однако, показания для установки этих высокотехнологичных устройств не всегда охватывают весь круг больных, у которых ИКД могут значимо снижать риск внезапной сердечной смерти. В настоящем диссертационном исследовании автор оценивает возможность использования в качестве дополнительных критериев для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) такие электрокардиографические параметры, как турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т, а также проводит анализ ряда других показателей, которые могут помочь более точно выявить лиц, которым необходим данный метод профилактики ВСС. Таким образом, актуальность выбранной темы диссертации не вызывает сомнений.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационное исследование выполнено автором по единому протоколу, в соответствии с которым проводился отбор больных. Жесткие критерии отбора пациентов, однородность группы исследования, тяжесть клинического состояния, наличие показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а также длительный срок наблюдения, делают достаточным включение в исследование 45 пациентов. Для статистической обработки полученных данных применены современные методы статистического анализа.

Результаты исследования детально обсуждены и сопоставлены с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации представленной работы являются обоснованными.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.**

Достоверность диссертационной работы определяется комплексным обследованием когорты больных, перенесших инфаркт миокарда и имевших показания для имплантации кардиовертера, длительным сроком наблюдения, составившим 30 месяцев, а также конечными точками исследования в виде смерти от любой причины и аритмических событий (случаев оправданного срабатывания ИКД и ВСС).

Наряду с клинико-инструментальным и лабораторным обследованием, всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с оценкой максимальной, минимальной и средней частоты сердечных сокращений в период сна и бодрствования, показателей variability сердечного ритма, турбулентности ритма сердца, микровольтной альтернации Т-зубца, мощности ускорения/замедления ритма сердца, нарушений ритма в виде желудочковой экстрасистолии, эпизодов устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии.

Остановливаясь на научной новизне работы, следует, прежде всего, подчеркнуть хороший методический уровень и комплексность диссертационного исследования.

Впервые в отечественной клинической практике у пациентов с ишемической болезнью сердца и ИКД предложено использовать количество морфологий желудочковых экстрасистол и уровень холестерина крови для оценки риска аритмических событий, тогда как значения креатинина крови, мощности замедления сердечного ритма и турбулентности ритма сердца рекомендовано применять для стратификации риска летального исхода в течение 30 месяцев у данных больных. Кроме того, у пациентов с ИБС и ИКД для прогнозирования риска летального исхода и аритмических событий впервые использовался временной анализ микровольтной альтернации зубца Т.

Все результаты диссертационного исследования получены на сертифицированном оборудовании. Полученные данные обработаны с помощью современных методов статистического анализа с использованием программ компьютерной обработки.

Основные положения диссертации обобщены в виде выводов, практических рекомендаций, а результаты работы внедрены в учебный образовательный процесс и в практику лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Научная и практическая значимость диссертационного исследования заключается в обосновании необходимости оценки уровня креатинина, турбулентности ритма сердца и мощности замедления ритма в качестве предикторов высокого риска летального исхода у пациентов с ИБС и ИКД. Некоторое удивление вызвало отсутствие в этом ряду микровольтной дисперсии Т волны, показавшей высокую отрицательную прогностическую значимость в post hoc анализах некоторых международных исследований, что, вероятно, связано с относительно небольшой выборкой пациентов.

Следует также подчеркнуть, что автором предложено оценивать риск развития жизнеугрожающих аритмий на основе анализа количества морфологий желудочковых экстрасистол и уровня общего холестерина, что требует дальнейшего изучения. В целом хотелось бы поддержать поиск дополнительных критериев стратификации риска будущих акцепторов ИКД, т.к. наш клинический опыт также показывает значительную гетерогенность данной группы и множество вопросов, возникающих после имплантации антитахикардического устройства.

Результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в учреждениях практического здравоохранения для проведения комплексного обследования пациентов с ИБС перед имплантацией ИКД, что также подтверждает несомненную практическую значимость диссертационного исследования.

#### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертационная работа Мельник Н.В. выполнена по специальности «кардиология» и полностью соответствует паспорту научной специальности.

Диссертация представляет собой законченный научный труд, изложена на 145 страницах компьютерного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, 4 глав: обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы результаты исследования, главы обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 152 источника - 29 отечественных и 123 зарубежных авторов. Работа подробно иллюстрирована 14 рисунками, 44 таблицами, отражающими основные данные исследования.

Во введении автор аргументировано доказывает актуальность диссертационной работы, формулирует её цели, задачи, основные положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость.

Литературный обзор написан хорошим языком и полностью отражает современные представления об эпидемиологических, этиологических и патогенетических аспектах ВСС у больных ИБС. Большое место автор уделяет описанию предикторов ВСС и анализу эффективности терапии ИКД у пациентов ИБС. Приводятся подробные литературные данные о современных взглядах на возможность использования неинвазивных электрофизиологических предикторов у больных ИБС для уточнения критериев отбора для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, представлен дизайн исследования, изложены критерии отбора изучаемой группы и характеристика обследованных лиц. Описаны методы клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Для статистической обработки результатов использованы: для сравнения данных U-критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат, точный критерий Фишера; а также ROC-анализ и метод множественной линейной регрессии.

Результаты исследования изложены последовательно. В этой главе автор приводит сравнение подгрупп пациентов ИБС и имплантированным ИКД с различными клиническими исходами, выделяет показатели, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Отдельно проводится оценка 2-х конечных точек: аритмических событий и смерти от всех причин. Подробно представлен анализ электрофизиологических предикторов ВСС и их возможности в прогнозировании конечных точек. Также проводится сравнение пациентов, имевших показание для первичной и вторичной профилактики ВСС, достоверных различий между данными группами не выявлено. Глава «Результаты исследования» дополнена интересными и показательными клиническими примерами.

В главе обсуждение полученных результатов автор проводит детальный анализ всех этапов выполненной работы и дает исчерпывающее обоснование полученным результатам, а также сопоставляет их с данными мировой литературы.

Выводы диссертации обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Практические рекомендации изложены четко, вытекают из главных положений диссертации и придают ей характер законченной научной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Автореферат отражает основное содержание работы.

**В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы к диссертанту:**

1. В группе умерших пациентов среднее значение ширины комплекса QRS составило 131 мс. При наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса в этой группе больных не рассматривался ли вопрос о необходимости имплантации системы для сердечной ресинхронизации?

2. В работе убедительно доказана высокая прогностическая роль повышения уровня креатинина более 1,67 мг/мл в развитии летального исхода. Известно, что уровень электролитов крови, в первую очередь калия также оказывает немаловажное влияние на прогноз летального исхода. Проводилась ли коррекция медикаментозной терапии при повышении этих параметров: отмена ингибиторов АПФ, замена их на блокаторы рецепторов к ангиотензину II?

3. Какой процент правожелудочковой стимуляции был у пациентов с имплантированными устройствами? Не могло ли стимулятор-ассоциированное ремоделирование правого желудочка повлиять на конечную точку?

4. Оценивали ли Вы зависимость наступления конечных точек от приёма кордарона и бета-адреноблокаторов? И не кажется ли Вам, что именно приём антиаритмиков мог сгладить различия вегетативных показателей при ХМ ЭКГ?

5. Как Вы могли бы объяснить большие различия в уровне холестерина у пациентов на оптимальной медикаментозной терапии?

Заданные вопросы характеризуют большой клинический интерес к представленной работе и не влияют на ее высокую оценку.

### **Заключение.**

Диссертация Мельник Натальи Валерьевны на тему «Прогностическая значимость новых неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти (турбулентность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т) у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и практически значимой задачи, использования неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-


дефибриллятором, что имеет важное значение для кардиологии. Диссертация имеет как научное, так и практическое значение.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Мельник Наталья Валерьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

### Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология, 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия), заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения (интервенционного лечения аритмий и электрокардиостимуляции) ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России

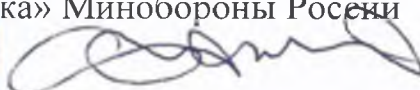
20.02.2017



Стеклов Владимир Иванович

Подпись доктора медицинских наук Стеклова В.И. заверяю.

Начальник отдела кадров ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России

С. В. Полушкин

Адрес: 107014, г. Москва, Б. Оленья ул., владение 8 А.

Тел.: 8 (499) 785-49-50

E-mail: [cvkg\\_man@mil.ru](mailto:cvkg_man@mil.ru)