

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), профессора Бунина Юрия Андреевича на диссертацию Куликовой Виктории Александровны на тему «Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммуно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, с помощью плазмафереза», 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.

По данным различных исследований за диагнозом «идиопатические» нарушения ритма или синдром дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) неясной этиологии стоит множество причин. Одной из наиболее частых из них является миокардит, в основе которого лежат аутоиммунные механизмы, включающие образование аутоантител к антигенам различных структур миокарда. Даже после элиминации этиологического фактора поддерживается иммунное воспаление, приводящее к двум клиническим фенотипам: развитию дилатации камер сердца или нарушениям ритма, зачастую резистентным к проводимой антиаритмической терапии. Как было показано в исследованиях, у пациентов с диагнозом «идиопатической» фибрилляции предсердий, наджелудочковыми тахикардиями, желудочковыми нарушениями ритма неясной этиологии при отсутствии структурных изменений сердца миокардит встречается довольно часто. Учитывая тот факт, что основным механизмом аритмического варианта миокардита является выработка антител к антигенам структур миокарда, наряду с антиаритмической терапией наиболее целесообразным методом лечения является применение иммуносупрессивных препаратов. Кроме того,

успешный опыт применения методов афереза у пациентов с воспалительной ДКМП и единичные положительные результаты плазмафереза у пациентов с блокадами сердца делают изучение этих методов чрезвычайно актуальными и представляет большой интерес для современной кардиологии.

Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации.

Новизна диссертационного исследования Куликовой В.А. не вызывает сомнения. Впервые было изучено применение плазмафереза в двух группах пациентов с инфекционно-иммунным миокардитом: у больных с аритмическим вариантом и с синдромом ДКМП. Кроме того, большим преимуществом работы стало наличие группы сравнения пациентов, не проходивших курс плазмафереза, но находящихся на оптимальной медикаментозной (в том числе антиаритмической) терапии, что позволило авторам более достоверно оценить клинический эффект плазмафереза. Впервые было показано, что у пациентов с аритмическим вариантом миокардита после курса плазмафереза снижение уровня антител к антигенам структур миокарда более значительно, чем у пациентов группы сравнения, при этом хороший ответ на лечение в виде уменьшения количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол и частоты фибрилляции предсердий достоверно чаще наблюдался у пациентов группы плазмафереза. Автором было показано, что у пациентов с аритмиями иммуно-воспалительного генеза применение плазмафереза позволяло реже назначать иммуносупрессивную терапию при лечении миокардита, при этом почти у половины пациентов удалось отказаться от антиаритмических препаратов ввиду полного подавления аритмии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современной статистической обработки данных, подведена

основательная научно-теоретическая база. Результаты, изложенные автором, имеют важную практическую значимость: была показана целесообразность применения плазмафереза у пациентов с аритмиями иммуно-воспалительного генеза, а также продемонстрирована возможность назначения менее агрессивных режимов иммуносупрессивной терапии после курса плазмафереза, что особенно важно с учетом наличия побочных эффектов или противопоказаний. Кроме того, были найдены предикторы хорошего ответа на плазмаферез для лучшего отбора пациентов в клинической практике врача-кардиолога: отмечено, что исходно более высокий титр антикардиальных антител является фактором, ассоциированным с лучшим ответом на лечение. В целом результаты диссертационной работы указывают на перспективность дальнейшего изучения применения плазмафереза при различных клинических вариантах миокардита. Особенно интересны результаты лечения пациентов с аритмиями. Наглядно был продемонстрирован эффект у пациентов с частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией более 3000 в сутки, у которых на фоне лечения удалось на 75% и более снизить количество экстрасистол при той же антиаритмической терапии или же полностью отменить антиаритмические препараты, что безусловно является крайне значимым результатом.

Достоверность результатов и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на достаточном фактическом материале. В исследование вошли 86 пациентов: с аритмиями (48 человек) и синдромом ДКМП (38 человек) иммуно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии. У всех пациентов миокардит был диагностирован на основании комплексной оценки анамнестических данных и лабораторно-инструментальных исследований, включающих связь развития заболевания с перенесенной инфекцией, повышение уровня антител к антигенам структур

миокарда, признаки некоронарогенного поражения миокарда по данным МРТ и/или МСКТ сердца и/или сцинтиграфии миокарда, морфологическую верификацию по данным биопсии миокарда. Кроме того пациентам выполнялось ЭКГ в 12 отведениях, Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, которые оценивались в динамике в полугодовой и годовой срок, наряду с контролем уровня антикардиальных антител. На каждом этапе контроля лечения оценивался эффект плазмафереза и/или стандартной терапии и, при необходимости, терапия корректировалась. Обращает на себя внимание целостность и структурированность исследования, высокий уровень статистического анализа данных. Таким образом не вызывает сомнений достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, сформулированных автором.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

Основные результаты, полученные в ходе работы над диссертацией, достаточно полно отражены автором в 16 публикациях, из них 4 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации (2 из них индексируются в SCOPUS).

Основные положения диссертационной работы были неоднократно доложены на ведущих Российских и международных конгрессах, посвященных вопросам лечения хронической сердечной недостаточности, применения методов афереза в клинической практике.

Автором лично выполнены все этапы исследования: выбор направления исследования, определение его цели и задач, создание базы данных, формирование структуры исследования, отбор пациентов, получение, анализ и обобщение полученных клинических данных, результатов инструментальных методов обследования, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание глав диссертационной работы и подготовка основных публикаций.

Структура диссертации

Диссертация написана в классическом стиле. Она состоит из введения и 4 глав, включающих в себя литературный обзор, главу, характеризующую материалы и методы исследования, главу, излагающую результаты исследования. Обзор литературы свидетельствует о высокой эрудиции автора, представляет собой анализ современных представлений о диагностике и лечении аритмий и синдрома ДКМП иммуно-воспалительного генеза на основе преимущественно иностранных источников. В основной главе автор представляет результаты лечения пациентов с различными вариантами миокардита с помощью плазмафереза в сопоставлении с группой сравнения. Отдельно оценивается динамика уровня антител к антигенам структур миокарда, анализируется эффективность назначения различных вариантов иммуносупрессивной терапии, а также клиническая эффективность лечения, включающая оценку частоты и количества нарушений ритма, размеров камер сердца и его насосной функции, толерантности к физической нагрузке. Очень важен раздел, посвященный предикторам положительного ответа на лечение как у пациентов после плазмафереза, так и у пациентов контрольной группы.

Кроме того, интересна глава, посвященная обсуждению полученных результатов, в которой автор сопоставляет собственные данные с результатами, полученными в других исследованиях. Она представляет логическое обоснование следующих за ней выводов и практических рекомендаций. Завершают диссертацию список сокращений и список литературы, содержащий 12 отечественных и 166 зарубежных источников.

Материалы диссертации изложены на 138 страницах, адекватно иллюстрированы 23 таблицами, 26 рисунками и 4 клиническими примерами.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию работы.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

В рамках научной дискуссии имеются несколько вопросов к диссертанту:

1. Насколько безопасным является применение плазмафереза у пациентов с миокардитом по данным, полученным автором, и по мировым данным?
2. Насколько целесообразно рекомендовать комбинацию аллапинина и сотагексала для применения в клинической практике, если учитывать, что комбинации антиаритмических препаратов не отражаются в официальных рекомендациях?
3. Зачастую за резистентными нарушениями ритма сердца, в частности за частой желудочковой экстрасистолией, стоят генетические причины, в отношении которых плазмаферез будет неэффективен. Исключались ли в данной работе такие причины аритмий?

Заключение

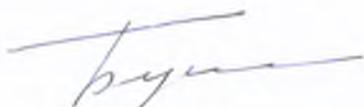
Диссертация Куликовой Виктории Александровны на тему «Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммунно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, с помощью плазмафереза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и практически значимой задачи, связанной с использованием плазмафереза в качестве дополнительного эффективного и безопасного метода лечения пациентов с различными нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, что имеет важное значение для кардиологии.

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, Куликова

Виктория Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
Профессор,
профессор кафедры кардиологии
ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Бунин Юрий Андреевич

Подпись Ю.А. Бунина заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент



Савченко Людмила Михайловна

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр. 1.
Телефон: +7 (499) 252-21-04 e-mail: rmapo@rmapo.ru

10 февраля 2020г.