

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Назаркиной Марии Геннадьевны «Исследование показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность избранной темы. Одной из актуальнейших проблем современной медицины остается своевременная оценка прогноза электрической нестабильности сердца, являющегося ключевым при анализе аритмогенных механизмов внезапной смерти и развития потенциально опасных и угрожающих жизни аритмий. На протяжении многих лет в качестве предвестников использовали методы стандартного анализа ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Holter. С помощью этих методик, базирующихся на анализе стандартного сигнала ЭКГ, была продемонстрирована важность анализа вегетативного фона и оценка его прогностической значимости в выявлении желудочковых аритмий высоких градаций. В ряде исследований сделан чрезвычайно важный вывод, согласно которому ВРС более четко коррелирует с риском внезапной смерти, чем экстрасистолия высоких градаций и сниженная фракция выброса левого желудочка. В настоящее время интенсивно изучаются возможности ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с регистрацией поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и предсердий (ППП), являющихся маркером внезапной смерти, которые отражают замедленную, фрагментированную активность миокарда, способствуют возникновению угрожающих жизни аритмий и ассоциируются с высоким риском внезапной смерти. Поэтому, несмотря на то, что, по мнению большинства исследователей, ППЖ могут быть

значимыми для прогноза развития аритмий высоких градаций, необходимость дальнейшего изучения возможностей этого метода и его применения в клинике в настоящее время становится всё очевиднее. Ещё одним из относительно простых и легко воспроизводимых методов прогнозирования электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), часто используемых в последнее время, является анализ variability интервала Q-T. Многими авторами показано, что при возрастании QT-дисперсии достоверно увеличивается частота желудочковых нарушений ритма, причем наибольшее диагностическое значение этот метод имеет для прогнозирования неустойчивой желудочковой тахикардии.

Все вышеизложенные методики и результаты, полученные при их выполнении, судя по данным литературы, касаются в основном пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми тахиаритмиями, тогда как в настоящее время недостаточно исследований, посвященных анализу показателей ЭНМ у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и, тем более, на фоне профилактического приема антиаритмических препаратов (ААП). Кроме того, определение маркеров ЭНМ у данной группы пациентов позволит выделить группу больных с повышенным риском внезапной смерти и, возможно, повлиять на их ближайший прогноз.

Решению проблемы выявления наиболее прогностически значимых предикторов ЭНМ на фоне профилактического приема ААП у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий посвящена данная работа, что относит её, несомненно, к разряду актуальных, как с теоретической, так и практической точек зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется четкой формулировкой цели при планировании исследования, поскольку у пациентов с пароксизмальной формой ФП с сохраненной фракцией выброса при профилактическом применении ААП (амиодарона, Аллапинина[®] и комбинации Аллапинина[®] с соталолом) даже в средних дозах, выявляется

снижение показателя SDDN по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о снижении общей variability ритма сердца (BPC), как фактора риска внезапной сердечной смерти (BCC). Автор подчёркивает, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне профилактического приема амиодарона, Аллапинина[®] и комбинации Аллапинина[®] с соталолом чаще, чем у здоровых лиц и больных ИБС без нарушений ритма сердца, регистрируются проявления ЭНМ, в частности, ППЖ и ППП. Доказано, что на фоне комбинации Аллапинина[®] с метопрололом, в отличие от монотерапии только Аллапинином[®], в суточной записи не регистрируются ППП, ППЖ - в 2,5 раза реже и отсутствует снижение BPC. Учитывая то, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне Аллапинина[®] чаще выявляется ЭНМ, чем в других исследуемых группах, целесообразно его применение в комбинации с бета-адреноблокаторами, в частности, с метопрололом. Автор делает вывод о том, что наиболее значимые проявления ЭНМ (снижение общей BPC, увеличение частоты регистрации в суточной записи ППП и ППЖ) при комплексной оценке выявляются на фоне профилактического применения амиодарона, Аллапинина[®] и Аллапинина[®] в комбинации с соталолом. Полученные в работе результаты по оценке variability сердечного ритма и ЭКГ ВР при суточном мониторинге у пациентов, получающих антиаритмическую терапию (ААТ), позволят увеличить клиническую значимость оцениваемых показателей для выявления ЭНМ и тем самым предотвратить возникновение опасных для жизни желудочковых тахикардий.

Автор достаточно корректно использует известные научные методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, о чем свидетельствует список литературы, содержащий 207 источников, из них 105 отечественных и 102 зарубежных авторов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена тем, что работа выполнена на достаточном клиническом

материале. Дизайн исследования включал в себя проведение на первом этапе скрининга 350 больных с пароксизмальной формой ФП, из которых для исследования было отобрано 154 пациента, из них 24 – здоровые лица и 24 – пациенты ИБС со стабильной стенокардией без пароксизмов ФП.

Автором впервые проведена комплексная оценка показателей ЭНМ, которая включала не только сбор анамнеза заболевания, жизни, осмотр, измерение АД, пульса, но и инструментальные методы обследования, в частности, регистрацию ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с целью оценки интервала QT и его дисперсии, показатели ВРС, анализ микроальтернации зубца Т, ППЖ, ППП с использованием системы «Инкарт» КТ-07-3/12Р и эхокардиографию (ЭхоКГ). Обращает на себя внимание корректно выполненная статистическая обработка полученных результатов. Научная новизна работы изложена четко и выглядит достаточно убедительно. Автором показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне профилактического применения ААП во всех группах показатели интервала QT, в том числе QTc, не выходили за пределы референтных значений, несмотря на комбинированную терапию антиаритмиками. Автор указывает на то, что различия в продолжительности интервалов Q-T связаны с изменчивостью процессов реполяризации, то есть усиление (нарастание) вызывает повышенный риск возникновения у больных устойчивой желудочковой тахикардией и внезапной смерти. Выявлено, что на фоне профилактического приема амиодарона, Аллапинина[®] и Аллапинина[®] в комбинации с соталолом происходит снижение общей вариабельности сердечного ритма, как проявление ЭНМ. В частности, показатель SDNN снизился на 19 %, 36% и 23%, соответственно, по сравнению со здоровыми лицами. Полагают, что значение SDNN является интегральным показателем, характеризующим ВРС в целом, и зависит от влияния как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Данное обстоятельство подтверждается исследованиями ряда авторов, которые констатируют тот факт, что при значениях SDNN между 50 и 100 мс

летальность занимает промежуточное положение, в то время как значения SDNN менее 100 мс расцениваются, как умеренное снижение ВРС.

В настоящее время известно, что ЭКГ высокого разрешения может быть использована для прогнозирования риска возникновения нарушений ритма у больных с неишемическим поражением миокарда, аритмогенной дисплазией правого желудочка и идиопатическими нарушениями ритма сердца. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ), а также предсердий (ППП), регистрируемые с помощью этого метода, отражают наличие в миокарде зон с замедленным проведением электрического импульса, которые при определенных условиях могут стать основой для возникновения повторного входа волны возбуждения и источником нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Эта гипотеза нашла многочисленные подтверждения, однако до настоящего времени исследование ППЖ и ППП еще не стало общепринятым методом диагностики в клинической кардиологии, но авторы утверждают, что частотно-временные параметры ЭКГ у больных с аритмиями отличаются от таковых у больных без аритмий. Автором показано, что на фоне приема амиодарона ППП при суточной записи регистрировались в 16% случаев, ППЖ - в 19%, на фоне приема Аллапинина[®] - в 10% и 72%, на фоне приема Аллапинина[®] с соталолом - в 11% и 50%, на фоне приема метопролола - в 7% и 16% соответственно. ППЖ при суточной записи на фоне приема Аллапинина[®] с метопрололом регистрировались в 30%, а на фоне приема дилтиазема только в 8% случаев. Исследователь подчеркивает, что для окончательного выяснения значения тех или иных подходов анализа ЭКГ ВР и широкого внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие проспективные длительные наблюдения. Автор отмечает, что необходимой предпосылкой для исследования ППЖ и ППП в динамике, является воспроизводимость метода, с последней, вообще, связана ценность любого диагностического метода.

Важный момент, на который хочется обратить внимание. Речь идёт о том, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП автором был

осуществлен опрос о наличии пароксизмов и их количестве в течение года после проведения ХМ ЭКГ с целью выявления взаимосвязи между данными показателями и нарушением ритма сердца. Было выявлено, что ритм нарушался у 48% пациентов. В зависимости от получаемой ААТ пароксизм ФП зафиксирован у 11% пациентов на фоне приема метопролола, у 90% - на фоне амиодарона, у 100% – на фоне Аллапинина[®], у 28% - на фоне комбинации Аллапинина[®] с метопрололом, у 56% больных на фоне комбинации Аллапинина[®] с соталолом, тогда как на фоне дилтиазема срыва ритма не отмечалось. При анализе взаимосвязи сниженной SDNN и рецидивов аритмии отмечена прямая корреляционная связь. Показано, что относительный риск (ОР) развития ФП в 2,4 раза был выше у этой категории пациентов по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП и сохранением синусового ритма на фоне профилактической ААТ (95% ДИ:1,5-3,7). Также зафиксирована статистическая значимость влияния наличия ППП на частоту возникновения пароксизмов ФП. ОР развития ФП в 2,4 раза был выше при наличии ППП у пациентов с рецидивами тахикардии, по сравнению с пациентами с эффективной ААТ (95% ДИ:1,5-3,7). Несомненно, получение новых научных данных с помощью комбинации различных современных неинвазивных методов обследования будет способствовать дальнейшему совершенствованию диагностики электрической нестабильности сердца и более тщательному выделению группы больных с повышенным риском развития аритмий, в том числе, угрожающих жизни.

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным числом набранных в исследование пациентов, непосредственным участием автора во всех этапах исследования, в том числе, курации, заполнении медицинской документации, анкетирования, сборе и систематизации первичного материала, анализе и статистической обработке полученных результатов, написании научных статей, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов, не вызывает сомнения. Комплексное использование современных неинвазивных методов исследования у больных ИБС и пароксизмальной ФП, таких, как холтеровское мониторирование ЭКГ с определением variability ритма сердца, ЭКГ высокого разрешения, анализа дисперсии интервала Q-T, исследование систолической и диастолической функции левого желудочка, позволит определить наиболее прогностически значимые предикторы ЭНМ.

Создание системы прогнозирования рецидивирования ФП на фоне профилактической ААТ и возможности возникновения потенциально опасных желудочковых тахикардий, позволит выделить группу больных с высоким риском фатальных нарушений ритма сердца и обеспечит преемственность ведения таковых на различных этапах лечения, адекватно оценить степень утраты трудоспособности конкретного пациента и, возможно, с меньшими социальными и экономическими потерями вернуть его к новым условиям жизни. Предложенные в работе методы обследования больных с целью выявления предикторов ЭНМ предельно просты, неинвазивны, удобны и доступны кардиологическим диспансерам, областным и городским клиникам, занимающимся диагностикой и лечением пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важно, что научные результаты и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику кардиологических отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

Диссертация изложена в традиционном стиле на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав «обзор литературы», «материал и методы исследования», «результаты исследования», «обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 56 рисунками, 33 таблицами и тремя

клиническими примерами. Во введении обоснована актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Литературный обзор в полном объеме отражает тему диссертационного исследования. Подробно описаны подходы к выявлению ЭНМ. Обзор написан достаточно полно, но много орфографических ошибок в тексте. В главе «Заключение» автор логично подводит итог выполненной работы, обсуждает полученные данные. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 6 – в центральных рецензируемых изданиях и журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 1 статья - в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу Scopus.

Принципиальных замечаний по оформлению работы, методологическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение завершённой диссертации, нет. Диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Вопросы к диссертанту:

1. Какой классификацией ХСН Вы пользовались при отборе пациентов для исследования?
2. Каковы были Ваши действия, и какие рекомендации Вы дадите практическим врачам при выявлении электрической нестабильности миокарда у пациента на фоне приёма антиаритмиков, в том, числе, их комбинаций?
3. Каким образом ЭКГ высокого разрешения, поздние потенциалы предсердий и желудочков могут способствовать ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы, о которой идёт речь в Ваших практических рекомендациях?

Хочется пожелать диссертанту продолжить работу в этом направлении, поскольку полученные данные говорят о необходимости поиска реальных путей внедрения предикторов ЭНМ при использовании любых ААП, что и является конечной целью любых научных изысканий.

Заключение. Диссертация Назаркиной Марии Геннадьевны «Исследование показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению маркёров электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной ФП, находящихся на лечении ААП, что имеет важное значение для научной и практической медицины. Диссертация Назаркиной М.Г. по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неотложной терапии
с эндокринологией и проф. патологией ФПК и ППВ
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Доктор медицинских наук

по специальности «кардиология» — 14.01.05 Миллер Ольга Николаевна

25.01.2019 г.

Подпись О.Н. Миллер заверяю,

начальник отдела кадров



Кох Ольга Александровна

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Тел.: 8 (383) 222-3204, 264-3965

Сайт: www.ngmu.ru

E-mail: rector@ngmu.ru

