

**Утверждаю**

Директор  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский  
медицинский центр  
Российской академии наук»  
доктор биологических наук,  
профессор, академик РАН  
В.А. Степанов



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Сафиуллиной Альфии Ахатовны на тему: «Модуляция сердечной сократимости в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка и различными формами фибрилляции предсердий» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15 сердечно-сосудистая хирургия, 3.1.20 – кардиология.

#### **Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой общественного здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1 – 2% среди взрослого населения, а у пациентов старше 70 лет увеличивается до 10%. По результатам эпидемиологических исследований, около 50% пациентов имеют сниженную (< 40%) фракцию выброса (ФВ) левого желудочка ЛЖ (ЛЖ), остальные 50% распределяются на пациентов с умеренно-сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Несмотря на успехи

современной фармакологической терапии, ХСН характеризуется высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом, и повторными госпитализациями. По данным регистра EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot), у амбулаторных пациентов с ХСН смертность в течение 1 года составляет 7,2%, частота госпитализаций в течение 1 года – 31,9%. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ прогноз наиболее неблагоприятный в сравнении с пациентами с умеренно-сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ.

Самым распространенным нарушением ритма сердца среди пациентов с ХСН является фибрилляция предсердий (ФП). ХСН и ФП имеют общие факторы риска и патофизиологические механизмы развития. ХСН развивается у двух третей людей с ФП, а ФП, в свою очередь, осложняет течение ХСН у одной трети пациентов. Тандем ХСН и ФП значительно повышает риск инсульта, госпитализации по причине ухудшения течения ХСН и общей смертности. Сочетание ХСН и ФП также усложняет выбор тактики ведения больных, что безусловно ставит вопрос о поиске эффективного и безопасного подхода к лечению такой сложной категории пациентов. На сегодняшний день применение немедикаментозных методов лечения у пациентов с ХСН и ФП имеет особую актуальность.

В настоящее время дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ возможна имплантация устройства модуляции сердечной сократимости (МСС). С появлением новой генерации приборов с двумя электродами данный вид лечения стал возможным у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) и ФП, у которых нет показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии и катетерной аблации. Метод МСС основан на нанесении двухфазного электрического импульса в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита, через 30 мс после обнаружения комплекса QRS и приводит к улучшению сократимости миокарда без повышения его потребности в кислороде.

В ранее выполненных рандомизированных клинических исследованиях и регистрах у пациентов с ХСН доказано, что МСС улучшает качество жизни, клинико-функциональный статус пациентов, частоту госпитализаций по причине ухудшения течения СН. Несмотря на результаты ранее выполненных работ, остается достаточно много нерешенных вопросов с применением данного хирургического метода лечения у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ (ХСНнФВ) в сочетании с ФП. Очень важным и принципиальным является вопрос об изучении и определении наиболее оптимальных зон для позиционирования желудочковых электродов устройства МСС, в частности у пациентов с ишемической причиной ХСН, для реализации максимально эффективного нанесения импульсов МСС, а также снижения частоты осложнений, ассоциированных с электродами. Неполностью определены критерии отбора пациентов для имплантации систем МСС на основании клинических параметров и комплексной оценки структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ с помощью новых методик оценки сократимости миокарда ЛЖ (спекл-трекинг эхокардиография, миокардиальная работа) для улучшения клинических исходов и прогноза у пациентов с ХСНнФВ и ФП. Чрезвычайно актуальной является анализ влияния имплантации устройства МСС дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии на ожидаемую продолжительность жизни у пациентов с ХСНнФВ в сочетании с ФП. Отдельный интерес представляет изучение факторов риска неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смертность и/или госпитализация по причине декомпенсации СН, общая смертность, развитие пароксизмов ФП и др.) у пациентов с ХСН и ФП на фоне имплантации устройств МСС.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Сафиуллиной А.А. не вызывает сомнения. Исходя из актуальности проблемы, диссертантом сформулированы цель работы и задачи, которые соответствуют двум заявленным специальностям.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный

медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации».

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной работе Сафиуллиной Альфии Ахатовны впервые оптимизирован способ позиционирования желудочковых электродов устройства МСС в области наименьшего очагово-рубцового поражения миокарда/наименьшего фиброза по результатам перфузионной синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томография (С-ОЭКТ) миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, который ассоциирован с наиболее оптимальными параметрами стимуляции. В работе показано, что усовершенствованный способ имплантации позволяет сократить время рентгеноскопии, уменьшить лучевую нагрузку на медицинский персонал и пациента во время оперативного вмешательства и не связан с развитием осложнений, обусловленных электродами.

Автор впервые на основе выполненного исследования оценила эффективность и безопасность имплантации устройства МСС пациентам с СНнФВ и ФП на основе комплексной оценки структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ посредством стандартной эхокардиографии, спектрекинг эхокардиографии, методики миокардиальной работы и С-ОЭКТ по сравнению с группой пациентов, получающих только оптимальную медикаментозную терапию СН.

В ходе проведенного исследования впервые были выявлены факторы, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Автор впервые разработала способ определения положительного ответа при имплантации устройства МСС, который применим в реальной клинической практике и основан на доступных методах обследования.

На основе разработанной математической модели впервые показано, что имплантация устройства МСС пациентам с СНнФВ и ФП, находящихся на максимально возможной оптимальной медикаментозной терапии, приводит к значимому приросту показателя ожидаемой продолжительности жизни и улучшению прогноза.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации**

В основу диссертационной работы Сафиулиной Альфии Ахатовны включен ретроспективный анализ данных 514 больных с ХСН и проспективное клиническое сравнительное исследование с включением 200 пациентов с СНнФВ и ФП. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность научных результатов, выводов и рекомендаций базируется на достаточном количестве обследованных пациентов с применением современных диагностических методик, а также с использованием современного немедикаментозного метода лечения пациентов с СНнФВ и ФП – имплантации устройства МСС с применением в том числе усовершенствованной методики позиционирования желудочковых электродов. Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций аргументируется использованием современных статистических методов анализа, с помощью которых также разработаны математическая модель прогнозирования наилучшего клинического ответа на имплантацию устройства МСС и математическая модель для расчёта показателя ожидаемой продолжительности жизни.

### **Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов**

В диссертационной работе Сафиуллиной А.А. показано, что применение усовершенствованного технического протокола позиционирования желудочковых электродов в зоны наилучшей перфузии по результатам

перфузионной С-ОЭКТ перед имплантацией устройства позволяет достигнуть оптимальных параметров стимуляции, повысить эффективность терапии МСС и снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал и пациента во время оперативного вмешательства. Разработана модель отбора пациентов для имплантации устройства МСС, которая позволяет получить максимально возможный положительный ответ на фоне проводимой терапии. Показано, что имплантация устройства МСС ассоциирована с улучшением клинического состояния, качества жизни, сократимости миокарда ЛЖ и снижением риска сердечно-сосудистой смертности и/или частоты госпитализации по причине декомпенсации ХСН, частоты пароксизмов ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП, уменьшением потребности в диуретической терапии независимо от этиологии ХСН. Установлено, что применение нового метода- миокардиальной работы для оценки систолической функции ЛЖ перед имплантацией устройства МСС имеет прогностическую значимость в эффективности МСС терапии.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и научно-педагогический процесс кафедры кардиологии и кафедры сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии с курсом анестезиологии, и реаниматологии Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

## **Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах**

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Сафиуллиной А.А. могут быть использованы в отделениях кардиологического профиля для выявления кандидатов для проведения МСС терапии. Полученные результаты могут быть использованы в работе кафедр, лабораторий и образовательных учреждений, занимающихся вопросами лечения ХСН.

### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Автором было опубликовано по теме диссертации 27 печатных работ, из них 11 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 12 научных статей опубликованы в журналах, включенных в международные базы цитирования (Scopus). Материалы представлены в главе книги «Немедикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. От интервенции к трансплантологии» (2022).

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно спланирован дизайн, сформулированы цели и задачи исследования, был проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме, сбор, обобщение и систематизация первичных данных, создание электронной базы данных. Личный вклад автора заключался в разработке проекта и дизайна исследования; анализе литературы по теме диссертации; изучении 514 историй болезней; скрининге 628 пациентов для участия в проспективной части исследования; оценке клинических данных, включённых 200 пациентов; анализе записей холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, С-ОЭКТ, протоколов имплантации устройства МСС, программировании устройств; проведении визитов для 200 пациентов; формировании базы, статистической обработке и анализе данных; написании научных публикаций и выступлений с докладами; внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

## **Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации**

Автореферат полностью соответствует требованиям ВАК и его содержание отражает основные положения диссертационной работы.

## **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Сафиуллиной А.А. является законченным научным трудом, в котором достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Диссертация изложена в традиционном стиле на 354 страницах в соответствии с требованиями ВАК и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 165 источников и приложения. Диссертация включает 79 рисунков и 127 таблиц.

Название диссертационной работы полностью отражает содержание выполненного исследования. Цель сформулирована четко и задачи исследования полностью соответствуют цели. Научная новизна и практическая значимость абсолютно соответствуют полученным результатам.

В разделе «Введение» автором убедительно обоснована актуальность выполнения настоящего исследования.

В главе «Обзор литературы» автором подробно описаны современные аспекты изучаемой темы исследования и освещена необходимость и целесообразность проведения настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы» очень подробно представлены дизайн исследования, порядок отбора пациентов для участия в исследовании, детально описаны примененные методы диагностического обследования пациентов, а также описана техника имплантации устройства МСС.

В главе «Результаты исследования» обстоятельно и исчерпывающе изложены полученные результаты, которые наглядно иллюстрированы рисунками и таблицами.



В главе «Обсуждение» выполнен основательный анализ полученных данных, проведено сравнение результатов настоящей диссертационной работы с данными литературы.

Полученный материал кратко представлен в разделе «Заключение».

Выводы диссертационной работы сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и обоснованы результатами выполненного исследования. Автором грамотно и лаконично сформулированы практические рекомендации, которые имеют важное значение для применения их в реальной клинической практике.

Диссертационная работа соответствует специальностям: 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия и 3.1.20 – кардиология.

#### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по предоставленной работе Сафиуллиной Альфии Ахатовны не имеется. Вместе с тем, имеются вопросы, не носящие принципиального характера и не умаляющие полученных в диссертации достижений:

1. В ретроспективную часть работы включены 514 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса 30 [25; 35]%, ишемической болезнью сердца 231 (45%) и дилатационной кардиопатией 203 (39,5%). Однако, только у 20 (6%) из них имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы и 49 (9,5%) устройства для кардиоресинхронизирующей терапии, возможно с функцией дефибриллятора, несмотря на то, что у большинства пациентов имелись показания для профилактики внезапной сердечной смерти. Можете ли вы, пояснить почему устройства для профилактики внезапной сердечной смерти были имплантированы у незначительной части пациентов, имевших соответствующие показания?
2. В проспективной части исследования были включены пациенты с различными формами фибрилляции предсердий. В соответствии с исследованием CASTLE-AF, пациенты с сердечной

недостаточностью и фибрилляцией предсердий подвергнутые процедуре радиочастотной абляции имеют преимущества перед пациентами находящимися на оптимальной медикаментозной терапии по первичной конечной точке – смерть или госпитализация связанная с ухудшением сердечной недостаточностью на 38%, вторичным конечным точкам – смерть от любых причин на 47% и госпитализация по причине сердечной недостаточности на 44%. Рассматривалась ли в вашем исследовании радиочастотная абляция фибрилляции предсердий, как компонент комплексной терапии?

### **Заключение**

Диссертация Сафиуллиной Альфии Ахатовны на тему «Модуляция сердечной сократимости в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка и различными формами фибрилляции предсердий» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия и 3.1.20 – кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной проблемы, а именно применение модуляции сердечной сократимости как метода лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий, имеющей важное значение для сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, глубине анализа полученных данных и достоверности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Сафиулина Альфия Ахатовна, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия и 3.1.20 – кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании отделения сердечно-сосудистой хирургии и лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушения ритма сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 7а, от 28 июля 2023 года.

Заведующий отделением  
сердечно-сосудистой хирургии  
Научно-исследовательского  
института кардиологии –  
филиала Федерального  
государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский  
национальный  
исследовательский  
медицинский центр Российской  
академии наук»  
доктор медицинских наук



подпись

Козлов Борис  
Николаевич

Заведующий лабораторией  
высоких технологий  
диагностики и лечения  
нарушения ритма сердца  
Научно-исследовательского  
института кардиологии –  
филиала Федерального  
государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский  
национальный  
исследовательский  
медицинский центр Российской  
академии наук»,  
доктор медицинских наук



подпись

Баталов Роман  
Ефимович

Подписи Козлова Б.Н. и Баталова Р.Е. заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
кандидат биологических наук  
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

8.08.2023 г.  
дата

Адрес: 634050, Россия, Томская область, г. Томск,  
ул. Набережная реки Ушайки, д.10. Телефон: +7 (3822) 51-22-28,  
e-mail: center@tnimc.ru, Web-сайт: <http://tnimc.ru>