

ОТЗЫВ официального оппонента

д.м.н., заведующей отделением электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий ФГБУ «НМИЦ хирургии А.В. Вишневого» Минздрава России Артюхиной Елены Александровны на диссертацию 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», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационном совете 21.1.029.01 (Д 208.73.03) при ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России по специальностям: 3.1.15 «сердечно-сосудистая хирургия» и 3.1.20 «кардиология».

Актуальность темы

Пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью (ХСН), являются наиболее сложной категорией больных в современном здравоохранении с точки зрения выбора оптимального способа медикаментозного и хирургического методов лечения для улучшения прогноза и качества жизни. Согласно современным руководствам и клиническим рекомендациям при ХСН назначается оптимальная фармакотерапия. В случае сохранения симптомов сердечной недостаточности и для профилактики внезапной сердечной смерти при уже подобранной оптимальной медикаментозной терапии решается вопрос о применении электрофизиологических способов лечения, таких как имплантация устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), кардиовертеров-дефибрилляторов и радиочастотной абляции при наличии показаний у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Данные опции немедикаментозного лечения способны улучшить прогноз у отдельных групп пациентов с ХСН. При сочетании ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) и ФП не всегда возможно проведение радиочастотной абляции, а также у пациентов с узким комплексом QRS в данной группе СРТ доказало свою неэффективность и сопряжено с высокой смертностью. В настоящее время пациентам с ХСНнФВ и ФП в сочетании с

узким комплексом QRS (менее 130 мс) возможна имплантация двухэлектродной системы модуляции сердечной сократимости (МСС), которая ассоциирована улучшением качества жизни и повышением толерантности к физической нагрузке. Данный электрофизиологический способ лечения имеет принципиально иные механизмы воздействия на кардиомиоцит в отличие от СРТ, кардиовертеров-дефибрилляторов или электрокардиостимуляторов. В основе МСС лежит стимуляция кардиомиоцита в абсолютно рефрактерный период, которая улучшает сократимость, не приводя к повышению потребности миокарда в кислороде как в случае применения инотропных препаратов. Реализуется данный механизм благодаря сложной серии процессов, начиная от изменения кальциевого гомеостаза в кардиомиоците с последующим восстановлением синтеза сократительных белков и сигнальных путей, участвующих в сокращении и расслаблении миокарда, что в конечном итоге приводит к восстановлению фетального фенотипа при ХСН во «взрослый» нормальный. Несмотря на то, что метод МСС в клинической практике применяется более 15 лет нет данных о влиянии на клинические исходы, улучшение сократимости миокарда ЛЖ, влияние на клиническое течение по сравнению с только оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с ХСНнФВ и ФП. Более того, отсутствуют четкие критерии для имплантации устройств МСС, которые были бы ассоциированы со значимым клиническим улучшением и повышением сократимости миокарда левого желудочка. Особо важным у пациентов с ишемической причиной ХСН и обширными фиброзными изменениями миокарда при неишемической ХСН является решение вопроса о наиболее оптимальном месте позиционирования электродов устройства в область межжелудочковой перегородки. Имеется только одно исследование у пациентов с ХСНнФВ и синусовым ритмом, посвященное изучению данного вопроса, где показана диагностическая роль магнитно-резонансной томографии. В данном исследовании оптимальное позиционирование электродов в области жизнеспособного миокарда сопряжено с более выраженным клиническим эффектом и обратным

ремоделированием миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии. Важно отметить, что в динамике проведение магнитно-резонного исследования с контрастированием невозможно при наличии имплантированных устройств.

Таким образом, с учетом вышеперечисленного, диссертационная работа Сафиуллиной Альфии Ахатовны, посвящённая изучению эффективности и безопасности метода МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП является безусловно актуальной, современной и многообещающей.

Новизна научных положений и полученных результатов

В диссертационной работе Сафиуллиной А.А. впервые установлено, что позиционирование эндокардиальных электродов устройство МСС вне зоны изменённого миокарда межжелудочковой перегородки по данным однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ способствует более выраженному обратному ремоделированию миокарда, позволяет достичь оптимальных параметров программирования, повышает эффективность терапии МСС, особенно у пациентов с ишемической причиной сердечной недостаточности.

В работе автором впервые усовершенствован способ имплантации эндокардиальных электродов устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП, благодаря которому удалось сократить время рентгеноскопии на 28,6%, и, соответственно, лучевую нагрузку на 55,3% на операционную бригаду и пациента.

На основе проведённого проспективного сравнительного 12-ти месячного исследования оценки эффективности и безопасности МСС у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП с применением комплексной оценки состояния сердца по данным стандартной эхокардиографии, спекл-трекинг эхокардиографии, С-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ установлено значимое обратное ремоделирование левого желудочка и левого предсердия независимо от этиологии сердечной недостаточности и

формы ФП по сравнению только с группой оптимальной медикаментозной терапии.

В работе впервые установлено снижение риска наступления первичной комбинированной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин и/или госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности) на 38% на фоне терапии МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП по сравнению больными, получавшими только оптимальную медикаментозную терапию.

В диссертации впервые показано, что глобальная конструктивная работа миокарда, параметр, который отражает систолическую функцию миокарда левого желудочка, является независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки и госпитализации по любой причине у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Автором впервые установлены независимые предикторы общей смертности – длительность анамнеза ФП > 48 месяцев и систолическое давление в легочной артерии > 36 мм.рт.ст. у пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне терапии МСС в течение 12-ти месяцев наблюдения.

Было впервые продемонстрировано, что исходное значение глобальной конструктивной работы > 789 мм рт. ст. % до имплантации устройства МСС прогнозирует прирост фракции выброса левого желудочка $\geq 5\%$ и снижение конечно-систолического объема левого желудочка $\geq 15\%$ у пациентов с ХСНнФВ и ФП через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Автором впервые разработана модель на основе регрессионного анализа, прогнозирующая положительный ответ на терапию МСС в виде увеличения фракции выброса левого желудочка $\geq 5\%$ и снижения конечного систолического объема левого желудочка $\geq 15\%$ у пациентов с ХСНнФВ и ФП через 12 месяцев после имплантации.

В диссертационном исследовании впервые на основе математического моделирования установлено, что имплантация МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП увеличивает наблюдаемую продолжительность жизни по сравнению с расчётной ожидаемой продолжительностью жизни по шкале риска MAGGIC.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Сафиуллиной Альфии Ахатовны написана в традиционном стиле и состоит из ретроспективного анализа данных 514 историй болезней и проспективного сравнительного исследования 200 пациентов. Достоверность результатов, полученных в ходе проведенного диссертационного исследования, подтверждается большим объемом выборки, применением современных методов обследования, комплексным характером проведенного обследования, наличием группы сравнения в проспективной части работы и выполненным качественным статистическим анализом после завершения исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают суть вопроса и отвечают цели и задачам, поставленным в работе, обобщают и связывают воедино результаты исследования и позволяют представить работу как законченное самостоятельное исследование.

Практическая значимость результатов исследования

В диссертационной работе Сафиуллиной А.А. установлено, что пациенты с ХСНнФВ, ФП и с узким комплексом $QRS \leq 130$ мс имеют сопоставимый неблагоприятный прогноз при сравнении с пациентами с широким комплексом $QRS \geq 130$ мс в течение 12-ти месяцев после госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности, и у данной категории пациентов МСС может быть ассоциирована со снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В работе оптимизирована техника позиционирования эндокардиальных электродов системы МСС. Согласно новой технике, дистальный конец стимулирующих электродов имплантируется в зону наименьших изменений, отражающих рубцовое/ фиброзное поражение миокарда по данным ОФЭКТ с 99m Tc-МИБИ.

На основе клинического, инструментального и лабораторного обследований создана комплексная модель отбора пациентов с ХСНнФВ и ФП для проведения терапии МСС. С учетом высокой стоимости устройства МСС и развития потенциальных осложнений, данная модель является актуальной для применения на дооперационном этапе. Существенным преимуществом разработанной модели является, то, что все параметры, необходимые для оценки доступны в рутинной клинической практике и входят в состав стандарта медицинской помощи взрослым при ХСН.

Результаты исследования демонстрируют возможности применения МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП для снижения частоты повторной госпитализации, а также уменьшения числа пароксизмов ФП при пароксизмальной ФП у пациентов с ХСНнФВ, требующих госпитализации.

На фоне терапии МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП показано снижение в потребности пероральной диуретической терапии.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Сафиуллиной Альфии Ахатовны изложена на 354 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав «обзор литературы», «материалы и методы», «результаты», обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 165 источников литературы. Работа иллюстрирована 127 Таблицами и 79 рисунками.

В главе «Ведение» полностью обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Глава «Обзор литературы» содержит глубокий анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме ХСНнФВ и ФП, механизмах действия МСС и его применения в клинической практике, осложнениях, которые могут возникнуть при имплантации устройств МСС и в отдаленном периоде, возможных способах позиционирования электродов.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно отражены общая структура и дизайн работы, критерии включения и исключения, дана общая характеристика исследованных пациентов. Подробно описаны методы диагностики, принципы лечения и наблюдения. Описаны методики статистической обработки данных.

Глава «Результаты исследования» написана в соответствии с поставленной целью и задачами, разработанным дизайном исследования и содержит подробное изложение полученных данных. Результаты исследования представлены в 10 частях, в каждой из которых логично изложен материал, сопровождаемый иллюстрациями и таблицами.

В главе «Обсуждение» проведено сопоставление собственных результатов, с результатами проведенных исследований по изучению эффективности и безопасности МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП.

Выводы достоверны и обоснованы, отвечают поставленным целям и задачам. Автором сформулированы рекомендации, имеющие важное практическое значение.

Заключение

Таким образом, диссертация Сафиуллиной Альфии Ахатовны: «Модуляция сердечной сократимости в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка и различными формами фибрилляции предсердий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15 «сердечно-сосудистая хирургия» и 3.1.20 «кардиология» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема в области сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии по применению модуляции сердечной сократимости как метода лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям, в том числе пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. №355; от 02.08.2016 г. №748; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017г. № 1024; от 10.11.2017г. № 1093; от 1.10.2018г. № 1168; от 20.03.2021 г.№ 426; от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и ее автор, Сафиуллина А.А., заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия и 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделением
электрофизиологических
рентгенэндоваскулярных методов
диагностики и лечения аритмий
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого»
Минздрава России д.м.н.

Артюхина Е.А.

Подпись Артюхиной Елены Александровны «заверяю»:

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого»
Минздрава России, д.м.н.

« 21 » августа 2023 г.

Степанова Ю.А.

Федеральное государственное Бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Россия, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27.
Телефон, e-mail: +7 (499) 236-50-60, vishnevskogo@ixv.ru, Веб-сайт:
<https://www.vishnevskogo.ru/>