

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, заведующего отделением хирургического лечения тахикардий Федерального государственного Бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Сергуладзе Сергея Юрьевича 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 Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям: 3.1.15 «сердечно-сосудистая хирургия» и 3.1.20 «кардиология».

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой общественного здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации. Несмотря на последние достижения науки и медицины 5-летняя выживаемость после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН составляет 25 %. Современные клинические регламентирующие документы рекомендуют пациентам с ХСН оптимальную медикаментозную терапию препаратами, модифицирующими течение заболевания и улучшающие прогноз, а также имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в соответствии с фенотипом пациента. При сочетании ХСН и фибрилляции предсердий (ФП), и наличии показаний пациентам рекомендовано проведение радиочастотной

аблации устьев легочных вен. ФП является наиболее частым нарушением ритма сердца среди пациентов с ХСН, оба состояния имеют общие факторы риска и патогенетические механизмы развития. Несмотря на успехи медикаментозных и хирургических методов лечения ХСН и ФП, актуальным остается вопрос улучшения качества жизни и снижения смертности пациентов, имеющих сочетание этих двух тяжелых и инвалидизирующих состояний. В настоящее время у пациентов с ХСН и ФП благодаря появлению новой генерации приборов с двумя желудочковыми электродами возможно применение электрофизиологического метода лечения ХСН – модуляции сердечной сократимости (МСС). МСС осуществляется за счет подачи электрических импульсов в абсолютный рефрактерный период, что приводит к положительному инотропному эффекту без увеличения потребности миокарда в кислороде. МСС также замедляет естественное прогрессирование ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), предотвращая расширение комплекса QRS. В ранее проведенных клинических исследованиях преимущественно изучалась эффективность МСС у пациентов с ХСНнФВ с синусовым ритмом, данные о влиянии МСС на течение и прогноз ХСН в зависимости от формы ФП и этиологии в литературе ограничены и малоизучены. Очень важным представляется вопрос оптимального позиционирования желудочковых электродов устройства МСС в область межжелудочковой перегородки в соответствии со структурными особенностями миокарда ЛЖ. Безусловно жизнеспособность миокарда стимулируемой области может оказывать влияние на эффективность работы МСС, и, соответственно, на улучшение сократимости левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХСН. При стандартном способе имплантации выбор места позиционирования желудочкового электрода в область межжелудочковой перегородки не учитывает наличие очагово-рубцовых или фиброзных изменений миокарда. Кроме этого, нет литературных данных по критериям отбора пациентов для имплантации устройства МСС, что является очень

важным для получения максимального положительного клинического ответа проводимого лечения.

В связи с вышеперечисленным актуальность диссертационной работы Сафиуллиной Альфии Ахатовны сомнений не вызывает.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена в учреждении, которое обладает большой базой и крупнейшим опытом лечения пациентов с имплантированными устройствами МСС в Российской Федерации. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Сафиуллиной Альфии Ахатовны базируются на большом клиническом материале, четко аргументированы, обоснованы и достоверны. Настоящая работа включает в себя ретроспективный анализ данных 514 пациентов и проспективное исследование с общим количеством включённых больных равным 200.

Выбор цели исследования всесторонне обоснован. Для реализации поставленной цели четко и логично обозначены задачи. Методы исследования, предназначенные для решения поставленных в работе задач оригинальные, современные и являются достаточно информативными и надёжными.

Результаты исследования обоснованы и изложены на высоком методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц. Полученные автором результаты являются достоверными и подтверждаются в том числе значимостью опубликованных публикаций по теме диссертационной работы.

Глубокий и тщательный статистический анализ полученных данных исследования с применением современных инструментов и пакета прикладных программ позволил автору решить все поставленные задачи, получив новые научные данные, на основе которых сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

Научные положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты диссертации. Выводы четкие и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации написаны доступно, просты в применении и доступны для врачей в реальной клинической практике.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,
сформулированных в диссертации**

В данной работе на весьма большом клиническом материале представлен ретроспективный сравнительный анализ влияния ширины комплекса QRS на госпитализацию и смертность у пациентов с ХСНнФВ и ФП и впервые установлено, что ФП является одним из самых значимых факторов риска смертности у пациентов с узким комплексом QRS (≤ 130 мс).

Автором разработана и успешно апробирована модифицированная техника позиционирования желудочковых электродов устройства МСС в зоны наименьшего очагово-рубцового/ фиброзного поражения миокарда в месте межжелудочковой перегородки по результатам перфузионной синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томография (С-ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ. Доказана высокая клиническая эффективность и интраоперационная и отдаленная безопасность данного способа имплантации электродов МСС. Новая методика позиционирования электродов не ассоциирована с осложнениями, которая обусловлена непосредственно электродами.

Автором впервые проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности метода МСС по сравнению только с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с ХСНнФВ и ФП на большой когорте, включающей 200 испытуемых и доказано наиболее значимое улучшение клинического состояния пациентов, сократимости миокарда ЛЖ по данным как стандартной эхокардиографии, так и новой методики – работы миокарда, а также С-ОЭКТ миокарда ЛЖ. В работе впервые показано, что улучшение качества жизни, повышение толерантности к физической нагрузке и обратное

ремоделирование миокарда ЛЖ не зависят от этиологии и формы ФП у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Важную значимость в настоящей работе имеет впервые проведенный анализ клинических исходов после имплантации устройства МСС по сравнению только с оптимальной медикаментозной терапией и было показано значимое преимущество МСС терапии в отношении сердечно-сосудистой смертности и/или госпитализации по причине ХСН, а также госпитализации по любой причине у пациентов с ХСНнФВ и ФП.

Были впервые определены предикторы неблагоприятных исходов в течение года после оперативного вмешательства, а также критерии, ассоциированные с наилучшим положительным ответом на имплантацию устройства МСС.

Автором впервые созданы математические модели расчета положительного ответа на имплантацию устройства МСС и показателя ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

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 месяцев после госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности и у данной категории пациентов следует рассмотреть имплантацию устройств МСС для снижения рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а именно сердечно-сосудистой смертности и/или госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

В работе выполнена модификация техники позиционирования желудочковых электродов системы МСС. Согласно новой технике рекомендована имплантация электродов в зону наименьшего рубцового

/фиброзного поражения миокарда по данным С-ОЭКТ с 99m Tc-МИБИ. Данная модификация позволяет сократить время рентгеноскопии и лучевую нагрузку на пациента и оперирующую бригаду.

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 стандарты оказания 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 доказано снижение в потребности пероральной диуретической терапии.

В качестве метода, имеющего прогностическое значение у пациентов с имплантированными системами МСС является работа миокарда и применение данного метода на этапе отбора пациентов для имплантации устройства может значимо снизить риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Внедрение результатов исследования в научно-педагогический процесс и практику

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. ЕИ. Чазова» Минздрава России при лечении пациентов с ХСН и научно-педагогический процесс кафедр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии с курсом анестезиологии, и

реаниматологии Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Оценка диссертации по содержанию и структуре

Диссертационная работа Сафиуллиной Альфии Ахатовны оформлена в классическом стиле на 354 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав «обзор литературы», «материалы и методы», «результаты», «обсуждения», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 129 зарубежных и 29 отечественных источников литературы, а также приложения. Работа иллюстрирована 127 таблицами и 79 рисунками.

В главе «Введение» автором четко обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и вытекающие из нее задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту, методология и методы исследования, данные об апробации полученных результатов, личный вклад автора, внедрение результатов в научный процесс и практику.

В главе «Обзор литературы» автор выполнил всесторонний анализ существующих исследований по изучаемой теме диссертационной работы. Настоящая глава написана подробно и структурировано. Подобранные источники литературы позволили автору логично изложить состояние проблемы сочетания ХСНнФВ и ФП, современные аспекты ведения больных при сочетании данных заболеваний.

Во главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны структура и дизайн ретроспективной и проспективной частей исследования, приводятся критерии включения/исключения в исследование. Дизайны ретроспективного анализа и проспективного сравнительного исследования построены логично, современны, адекватны цели и задачам, поставленным в диссертационной работе. Представлено основательное, понятное и четкое изложение применяемых физикальных, лабораторных, инструментальных

методов исследования, которые являются современными и точными. Ясно и понятно описаны статистические методы, которые применялись для анализа полученных данных.

Глава «Результаты исследования» подготовлена 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», автором подробно проанализированы полученные данные, приведено аргументированное сопоставление с материалами зарубежных и отечественных исследований. Раздел обобщает полученные результаты исследования клинической эффективности и безопасности имплантируемых устройств МСС для лечения пациентов с ХСНнФВ и ФП.

Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, научно обоснованы, логично вытекают из существа исследования и соответствуют его цели и задачам.

Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть с успехом внедрены в клиническую практику.

Полнота опубликования результатов диссертации в печати

Основные положения диссертации доложены на научно-практических национальных и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, из них 11 статей в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Материалы представлены в главе книги «Немедикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. От интервенции к трансплантологии» (2022).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует специальностям 3.1.15 «сердечно-сосудистая хирургия» и 3.1.20 «кардиология».

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат включает полную характеристику диссертационной работы, приведены актуальность темы диссертации, ее цель, задачи, научную новизну, результаты и обсуждение, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, замечания и вопросы

При изучении работы были выявлены опечатки, которые не имеют принципиального значения. Данные замечания не умаляют несомненных достоинств диссертации и не снижают положительной оценки диссертационной работы в целом.

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, полноценной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы на основании выполненных автором исследований и разработок, 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 проведенных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационная работа полностью соответствует требованиям, в том числе п.п. 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, а ее автор, Сафиуллина А.А., заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия и 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:
Заведующий отделением
хирургического лечения тахикардий
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России, д.м.н.

Сергуладзе С.Ю.

Подпись Сергуладзе Сергея Юрьевича «Заверяю»:

И.О. учёного секретаря
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,
Профессор РАН, д.м.н.
«15» августа 2023 г.



Федеральное государственное Бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)

Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Телефон, e-mail: +7 (495) 268-03-28, info@bakulev.ru веб-сайт:

<https://bakulev.ru/>