

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии №1, ученого секретаря Федерального государственного Бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Васюка Юрия Александровича 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

За последние 40 лет отмечается значимое увеличение количества пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Согласно статистическим данным более 64 млн человек в мире имеют ХСН. В Российской Федерации не менее 22% пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Несмотря на очевидные достижения кардиологии и успехи медикаментозного лечения пациентов с ХСН прогноз остается неблагоприятным. Смертность у пациентов с ХСН в течение 5 лет составляет 50%. Частота повторных госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности в течение 1 месяца и 1 года после стационарного лечения составляет 31% и 63,4%, соответственно. Годичная смертность у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности варьирует от 25% до 43%.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной ФВЛЖ. Это, вероятнее всего, связано с наличием общих факторов риска и схожих

патофизиологических процессов, таких, как структурное ремоделирование сердца, активация нейрогормональных механизмов и снижение функции левого желудочка на фоне тахисистолии. Доказано, что пациенты с ХСН на фоне ФП имеют более неблагоприятный прогноз, включая увеличение смертности, независимо от показателей ФВЛЖ. С увеличением тяжести ХСН частота ФП значительно увеличивается и достигает 45% и более у пациентов с III-IV функциональным классом по NYHA. Несмотря на большой диапазон лекарственных препаратов с доказанной эффективностью для лечения ХСН, многие пациенты с течением времени из-за частых декомпенсаций становятся невосприимчивы к оптимальной медикаментозной терапии, а госпитализация по причине декомпенсации ХСН как уже было отмечено, является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. При этом одной из частых причин декомпенсации ХСН является ФП.

С учетом вышеперечисленных обстоятельств применение немедикаментозных методов лечения у больных с ХСН и ФП имеет особую актуальность. При неэффективности оптимально подобранной медикаментозной терапии на первый план выходят электрофизиологические методы лечения. Одним из таких методов лечения является модуляция сердечной сократимости (МСС), в основе которой лежит нанесение двухфазного электрического импульса в область межжелудочковой перегородки в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцитов, через 30 мс после обнаружения комплекса QRS. Импульсы МСС улучшают сократимость миокарда левого желудочка без повышения его потребности в кислороде. По данным серии рандомизированных исследований FIX HF было доказано, что МСС у пациентов с ХСН и синусовым ритмом улучшает функциональный класс ХСН, качество жизни и повышает толерантность к физической нагрузке, особенно у пациентов с ФВЛЖ от 25% до 45% и с III функциональным классом ХСН по NYHA. С появлением новой генерации приборов с 2-мя электродами, данный метод лечения стал доступен для пациентов с ХСН и ФП, в связи с тем, что отпала

необходимость в детекции предсердной активности. У данной группы больных МСС в настоящее время изучена недостаточно. Особый научный и практический интерес представляет позиционирование желудочковых электродов у пациентов с рубцовыми / фиброзными изменениями в области межжелудочковой перегородки. На сегодняшний день опубликована только одна зарубежная работа у пациентов с синусовым ритмом и ХСН, в которой проведена предварительная оценка рубцовых изменений межжелудочковой перегородки с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием, в которой при имплантации желудочковых электродов устройства МСС в зоны накопления гадолиния менее 25% было показано значимое улучшение функционального класса ХСН или повышение ФВЛЖ более чем на 5%. Таким образом, у пациентов с ХСН и ФП данный вопрос в настоящее время изучен недостаточно. Также безусловно, актуальным является оценка осложнений при имплантации 2-х электродной системы и анализ параметров программирования устройства МСС. Подробной и структурированной оценки вышеперечисленных данных в литературе не описано. В настоящее время отсутствуют объективные критерии для отбора пациентов на имплантацию устройств МСС. По данным литературы нет исследований, в которых оценивалась бы ожидаемая продолжительность жизни и прогноз у пациентов с ХСН и имплантированными устройствами МСС по сравнению с группой больных с ХСН и только оптимальной медикаментозной терапии.

В связи с вышеперечисленным, задачи, поставленные в исследовании, являются оригинальными и актуальными, четко сформулированы и заслуживают дальнейшего изучения в рамках диссертационной работы Сафиуллиной Альфии Ахатовны.

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

Диссертационная работа включает ретроспективный анализ данных 514 пациентов и в т.ч. 200 пациентов, включенных в проспективное сравнительное

исследование. Данное количество пациентов является достаточным для обоснования основных положений диссертации. Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования. Анализ полученных данных диссертационной работы проведен с помощью современных статистических методов, при этом была создана математическая модель для расчета ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Таким образом, полученные результаты, позволили автору четко и обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации, полностью соответствующие целям и задачам исследования. Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, полученных автором, не вызывают сомнения.

Научная новизна исследования и полученных результатов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Сафиуллиной Альфии Ахатовны впервые усовершенствован способ позиционирования желудочковых электродов системы МСС в место наименьшего очагово-рубцового поражения миокарда / наименьшего фиброза по данным перфузионной синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (С-ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ. Данная методика имплантации электродов связана с наиболее оптимальными параметрами стимуляции устройства МСС, ассоциирована с меньшим временем рентгеноскопии и, как следствие, меньшей лучевой нагрузкой на пациента и хирурга. Кроме этого, не было выявлено значимых осложнений при применении усовершенствованного способа позиционирования электродов, которые были бы с ними ассоциированы.

Научная новизна работы также заключается в том, что автор впервые на основании комплексного анализа структурных и функциональных

параметров миокарда левого желудочка с помощью стандартной эхокардиографии, спекл-трекинг эхокардиографии, методики миокардиальной работы и перфузионной синхронизированной с С-ОЭКТ миокарда с 99m Tc-МИБИ в сравнении с группой пациентов, получающих только оптимальную медикаментозную терапию сердечной недостаточности, показал, что имплантация устройства МСС ассоциирована со значимым обратным ремоделированием левого желудочка и клинико-функциональным улучшением у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН и различными формами ФП.

По результатам проведенного проспективного сравнительного исследования автором впервые были определены предикторы неблагоприятного прогноза в течение 12-ти месяцев наблюдения у пациентов с имплантированными устройствами МСС. В работе показано, что показатель глобальной конструктивной работы (GCW) является единственным независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности и/или госпитализаций по причине декомпенсации ХСН) и госпитализации по любой причине. Кроме того, было определено, что длительность анамнеза ФП > 48 месяцев, СДЛА > 36 мм рт. ст. являются независимыми факторами общей смертности у пациентов с имплантированными устройствами МСС. Также автором впервые отмечено, что исходные значения GCW, СКФ по СКД-ЕП и длительность анамнеза ХСН являются предикторами ухудшения течения ХСНнФВ с ФП и увеличения доз пероральных диуретиков на амбулаторном этапе наблюдения на фоне терапии МСС в течение 12-ти месяцев после имплантации устройства.

В настоящей диссертационной работе впервые продемонстрировано, что новая методика оценки сократимости миокарда – работа миокарда обладает прогностической способностью у пациентов с имплантированными устройствами МСС. Автор определил, что значение GCW > 789 мм рт. ст. % перед имплантацией устройства МСС ассоциировано со значимым

клиническим улучшением, увеличением ФВЛЖ и уменьшением объемов и размеров левого желудочка.

В работе Сафиуллиной А.А. впервые предложены критерии для имплантации устройства МСС, которые ассоциированы с положительным клиническим ответом у пациентов с ХСН и ФП.

В настоящей работе впервые оценен показатель ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с имплантированными устройствами МСС на основе разработанной математической модели.

В ретроспективной части исследования впервые установлено, что у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ и с узким комплексом QRS (менее 130 мс) наличие ФП является наиболее значимым фактором риска общей смертности.

Значимость полученных результатов для практики

Результатом диссертационной работы стал ряд важных и полезных практических рекомендаций. Показано, что качестве предоперационной подготовки перед имплантациями устройства МСС необходимо выполнять С-ОЭКТ миокарда с визуализацией наиболее оптимальных зон для позиционирования желудочковых электродов. При отборе потенциальных кандидатов для имплантации устройства МСС рекомендовано оценивать возможный положительный ответ, используя следующие критерии: возраст < 63 лет, ФВЛЖ > 30%, КСОЛЖ < 118 мл, объем ЛП < 100 мл, СДЛА < 35 мм. рт. ст., QRS < 124 мс, NT-proBNP < 1113 пг/мл, СКФ СКД-ЕРІ > 77 мл/мин/1,73 м². При значении прогностического коэффициента более 0,390 прогнозируется прирост ФВЛЖ ≥ 5 % и снижение КСОЛЖ ≥ 15 %. Кроме этого, у потенциальных кандидатов для проведения МСС терапии рекомендовано оценивать параметр GCW, исходное значение которого > 762 мм рт. ст.%. ассоциируется с низкими рисками сердечно-сосудистой смертности и/или госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 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). Все положения, выносимые автором на защиту, широко освещены в ее публикациях.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России 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. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Сафиуллиной А.А. построена по общепринятым принципам, изложена на 354 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 127 Таблицами и 79 рисунками. Список литературы включает 165 источников.

В разделе «Введение» подробно рассмотрена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, полностью раскрывает сущность проблемы. Автором проанализированы современные

исследования по теме диссертационной работы, представлены результаты основных крупных исследований по оценке эффективности и безопасности МСС. Положения, выносимые на защиту, сформулированы чётко и обоснованно. В этом разделе также приводится список конгрессов и конференций, на которых докладывались основные положения диссертации, полученные автором работы.

Раздел «Материалы и методы исследования» включает в себя описание дизайна исследования, критерии включения и исключения, методы обследования пациентов, а также содержит исчерпывающие сведения о статистической обработке данных.

В разделе «Результаты исследований» описан модифицированный протокол позиционирования желудочковых электродов, а также выполнена оценка его эффективности и безопасности у пациентов с ХСНнФВ и ФП, выполнен анализ эффективности и безопасности имплантации МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП в зависимости от этиологии и формы ФП, проведен анализ клинических исходов, выполнен расчет параметра ожидаемой продолжительности жизни при имплантации устройства МСС, определены критерии положительного ответа на МСС терапию. Кроме этого, в главе «Результаты исследований» представлен обширный ретроспективный анализ данных влияния ФП и ширины комплекса QRS на прогноз у больных с ХСНнФВ.

В разделе «Обсуждение» автор проводит обсуждение и сопоставление полученных результатов исследования с немногочисленными литературными данными. Автором последовательно и подробно проведена оценка, сравнение и преимущества результатов настоящей диссертационной работы. В итоге создается цельная картина и единое видение выполненной ретроспективной и проспективной части исследования, представленных в диссертационной работе.

В разделе «Заключение» выделены ключевые моменты выполненной работы, изложены главные научные положения диссертации.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и закономерно вытекают из результатов исследования, они логичны и обоснованы, отражают суть поставленных задач.

Автореферат полностью соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ и ГОСТу и отражает содержание и основные положения диссертационной работы. Диссертационное исследование соответствует специальностям 3.1.15 «сердечно-сосудистая хирургия» и 3.1.20 «кардиология».

Принципиальных замечаний по работе Сафиуллиной А.А. нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа 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 самостоятельным, законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком методическом уровне, в котором на основании выполненных автором исследований осуществлено решение новой актуальной научной проблемы сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии, а именно применение модуляции сердечной сократимости как метода лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, глубине анализа полученных данных и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на кафедральном методическом заседании кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, протокол № 10 , от 28 июня 2023 года.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной
терапии №1, ученый секретарь ФГБОУ
ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

« 18 » августа 2023 г.

Федеральное государственное Бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон, e-mail: +7 (495) 609-67-00, msmsu@msmsu.ru, веб-сайт:
<https://www.msmsu.ru/>