

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Баталова Романа Ефимовича на диссертационную работу Вандер Марианны Александровны на тему «Предикторы обратного ремоделирования сердца и клинического течения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне кардиомодулирующей терапии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Актуальность темы исследования

Лечение хронической сердечной недостаточности, несмотря на существенный прогресс в фармакологии, кардиохирургии и интервенционной кардиологии остается актуальной проблемой в кардиологии. Разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые методы лечения, направленные на улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка. Одним из таких методов лечения является модуляция сердечной сократимости. Несмотря на широкое распространение этого метода нет убедительных данных о его влиянии на обратное ремоделирование миокарда и предикторах положительного или, наоборот, неблагоприятного ответа на кардиомодулирующую терапию. Кроме того, не существует единых показаний для имплантации систем модуляции сердечной сократимости пациентам с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и узким комплексом QRS, а также пациентам с полной блокадой правой ножки пучка Гиса, которым не показана сердечная ресинхронизирующая терапия. Таким образом, актуальность данной темы бесспорна и не вызывает сомнений.

В диссертационной работе Вандер М.А. проведен динамический анализ клинических, лабораторных и эхокардиографических маркеров хронической сердечной недостаточности в течение двух лет наблюдения и сравнение изменений этих показателей с группой контроля. Также проведена оценка выживаемости в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля. Проведен поиск предикторов неблагоприятного прогноза на фоне кардиомодулирующей терапии.

Научная новизна исследования

Научной новизной проведенного исследования является поиск предикторов неблагоприятного прогноза при использовании модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. Было выявлено, что уровень холестерина сыворотки крови оказался независимым предиктором летального исхода у пациентов, получающих кардиомодулирующую терапию. Это указывает на необходимость подбора адекватной дозы статинов и достижения целевых уровней холестерина и его фракций у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка, в особенности ишемической этиологии. Автор выявила, что пациенты с наличием III функционального класса хронической сердечной недостаточности при подобранной оптимальной медикаментозной терапии хуже отвечают на кардиомодулирующую терапию и имеют более высокий риск прогрессирования сердечной недостаточности, требующей госпитализаций, появления жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и летального исхода. В работе показано, что необходим своевременный отбор пациентов для проведения модуляции сердечной сократимости до появления необратимых изменений миокарда, когда терапия будет уже неэффективной. Еще более важным результатом исследования было определено, что не следует имплантировать систему модуляции сердечной сократимости пациентам с IV функциональным классом хронической сердечной

недостаточности на фоне оптимальной медикаментозной терапии в качестве терапии «моста» перед трансплантацией сердца или «отчаяния».

Анализ высокопроизводительного РНК-секвенирования образцов миокарда пациентов, полученных путем эндомиокардиальной биопсии исходно и через 12 месяцев после имплантации устройства для модуляции сердечной сократимости, показали, что улучшение сократимости миокарда на фоне ассоциируется с увеличением экспрессии генов калиевых каналов. Анализ динамики маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности показал, что при вынужденном переходе с двухэлектродной на одноэлектродную стимуляцию из-за технических проблем со стимулирующими электродами, не происходит ухудшения течения сердечной недостаточности, что является важным фактором для дальнейшей оптимизации устройств модуляции сердечной сократимости и уменьшения возможных побочных эффектов. По результатам комплексного многостороннего исследования группы пациентов с сердечной недостаточностью высоким риском внезапной сердечной смерти и модуляции сердечной сократимости позволило разработать модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов, получающих кардиомодулирующую терапию.

Диссертационная работа Вандер М.А. выполнена на высоком научном уровне, полученные в ней результаты имеют научную и практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнения и основана на необходимом и достаточном объеме клинического материала: проанализированы данные 92 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью высоким риском

внезапной сердечной смерти и имплантированными устройствами для модуляции сердечной сократимости. Пациенты подверглись всестороннему обследованию с использованием современных диагностических и инструментальных методов исследования, включавших кроме рутинных подходов — 2D speckle-tracking эхокардиографию, кардиореспираторный тест, магнитно-резонансную томографию, исследование образцов миокарда, полученных при эндомиокардиальной биопсии и анализ экспрессии генов ионных каналов методом высокопроизводительного РНК – секвенирования, тщательно и полно выполнена статистическая обработка полученных данных с учетом принципов научно-доказательной медицины.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровней. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, внедрены в практическую деятельность лечебного учреждения, а именно в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, выносимых автором на защиту, сформулированы конкретно и представляют несомненный научный и практический интерес для кардиологии и аритмологии.

Содержание работы

Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, изложена на 116 страницах машинописного

текста, иллюстрирована 26 рисунками и 14 таблицами, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 21 отечественных и 73 зарубежных источников. Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

В первой главе (Обзор литературы) изложен глубокий анализ научной литературы, включающий данные о патофизиологии хронической сердечной недостаточности, причинах и существующих доказанных и не доказанных подходах к лечению сердечной недостаточности. Автор подробно описывает все этапы разработки, трансляционные и клинические исследования метода модуляции сердечной сократимости и внедрения его в клиническую практику, а также подчеркивает, что несмотря на широкое распространение данного метода лечения сохраняются не до конца изученные моменты, связанные с кардиомодулирующей терапией, а именно: механизм действия модуляции сердечной сократимости, влияние на обратное ремоделирование миокарда, и выявление прогностических факторов положительного ответа на кардиомодулирующую терапию или наоборот неблагоприятного исхода течения хронической сердечной недостаточности на фоне кардиомодулирующей терапии. До настоящего времени нет единых показаний для имплантации систем модуляции сердечной сократимости. Таким образом, существующие пробелы в изучаемой проблеме, послужили поводом для проведения настоящего диссертационного исследования.

Во второй главе (Материалы и методы исследования) подробно указана клиническая характеристика 92 пациентов, критерии включения и исключения в диссертационное исследование, приведены критерии позволившие осуществить разделение по соответствующим группам

наблюдения. Подробно описаны специальные методы диагностики, принципы лечения и наблюдения, а также программирования имплантированных устройств. Объем материала достаточен для осуществления корректной и современной статистической обработки данных.

В третьей главе (Результаты исследования) приведены результаты работы, которые позволили провести подробный клинический анализ течения хронической сердечной недостаточности на фоне проводимой кардиомодулирующей терапии, сравнить течение сердечной недостаточности на фоне модуляции сердечной сократимости и в группе контроля. Отдельно сформированная группа случай-контроль позволила подтвердить достоверность полученных результатов. Было показано, что у пациентов с исходно одинаковыми клиническими данными при одинаковом обследовании и наблюдении на фоне модуляции сердечной сократимости происходит улучшение клинического течения сердечной сократимости, уменьшение размеров и объемов левого желудочка, уменьшение N-концевого предшественника натрийуретического пептида, а без кардиомодулирующей терапии таких изменений не происходит.

В ходе исследования выполнен поиск факторов риска и независимых предикторов неблагоприятного ответа на кардиомодулирующую терапию в течение двух лет наблюдения. Было показано, что исходно III функциональный класс сердечной недостаточности на фоне оптимальной медикаментозной терапии, высокие значения уровня холестерина крови являются предикторами летального исхода на фоне модуляции сердечной сократимости. Было выявлено различное изменение экспрессии генов, кодирующих белки калиевых каналов у пациентов с инверсией и без инверсии ремоделирования миокарда на фоне кардиомодулирующей терапии.

В четвертой главе (Обсуждение результатов), автором подробно проанализированы полученные данные, приведено аргументированное сопоставление с материалами зарубежных и отечественных исследований. Раздел обобщает полученные результаты исследования, посвященное решению актуальной научно-практической задачи – повышению клинической эффективности имплантируемых устройств модуляции сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности.

Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования.

Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и позволяет судить об основных результатах, полученных автором.

Практическая значимость исследования

Основные результаты диссертации, практические рекомендации по использованию устройств модуляции сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности, показаний и отбора пациентов для их имплантации, определены биохимические маркеры и критерии их использования для прогнозирования результата и неблагоприятных событий, а также дополнительной имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти, несомненно, представляет практический интерес и рекомендуется внедрять в практическую работу врачей кардиологов, аритмологов и сердечно-сосудистых на всех этапах оказания медицинской помощи.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе студентов

высших учебных заведений и факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Замечания к работе

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

– Известно, что основными ионами, отвечающими за сократительную способность миокарда являются ионы кальция. Опубликованы работы, в которых в ответ на проведение кардиомодулирующей терапии увеличивалась транскрипция генов, отвечающих за транспорт кальция. Однако, в вашей работе было показано, что увеличилась транскрипция генов калиевых каналов. Есть ли у вас объяснение этому феномену?

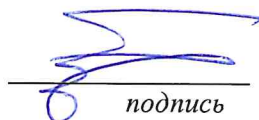
– Хорошо известно, что часто сердечной недостаточности сопутствует фибрилляция предсердий. У скольких пациентов в вашем исследовании во время наблюдения появилась впервые зарегистрированная фибрилляция предсердий, и как это повлияло на конечные точки и результаты исследования?

Заключение

Диссертация Вандер Марианны Александровны на тему «Предикторы обратного ремоделирования сердца и клинического течения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне кардиомодулирующей терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «кардиология» - 3.1.20 является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – повышение клинической эффективности имплантируемых устройств модуляции сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «кардиология» - 3.1.20.

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
отделения хирургического
лечения сложных нарушений
ритма сердца и
электрокардиостимуляции
Научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального государственного
бюджетного научного
учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии
наук» (Томский НИМЦ)



подпись

Баталов Роман
Ефимович

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись

Баталова Р.Е.

заверяю.

Заместитель директора по научной
работе Томского НИМЦ
доктор биологических наук, профессор РАН
Игорь Николаевич Лебедев



подпись

24.08.2021

дата