

УТВЕРЖДАЮ

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Всероссийский центр экстренной и
радиационной медицины имени А.М.
Никифорова» МЧС России
член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор



С.С. Алексанин

«16» 11/01/2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

о научно-практической значимости диссертационной работы 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология

Актуальность темы выполненной работы

Тема данной работы имеет большое значение для повышения эффективности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Несмотря на прогресс в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности и появление новых методов электротерапии, пока не оказавшихся достаточно эффективными в клинической практике, проблема лечения сердечной недостаточности по-прежнему актуальна. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность основных групп лекарственных препаратов для лечения сердечной недостаточности, кардиовертеров – дефибрилляторов в осуществлении первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, широким QRS комплексом и электрической диссинхронией миокарда доказана эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии, но такие пациенты составляют не более трети всех пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Остается большое количество пациентов с хронической

сердечной недостаточностью и узкими QRS-комплексами, прогрессирующим течением заболевания, для которых единственным методом лечения является медикаментозная терапия. Модуляция сердечной сократимости – новый метод лечения такой категории пациентов, который получил довольно широкое распространение в мировой клинической практике. Однако существует много противоречивых данных об эффективности данного метода, его влиянии на выживаемость, обратное ремоделирование миокарда у больных с СНнФВ и прогноз. В представленном исследовании оценивалась эффективность и безопасность применения этого метода в лечении больных с СНнФВ в российской популяции, динамика клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей у пациентов с СНнФВ в течение двухлетнего периода наблюдения и сравнение их с показателями группы контроля. Впервые был проведен поиск факторов риска и независимых предикторов неблагоприятного прогноза (смерть, трансплантация сердца, срабатывания ИКД (шок) по поводу желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) на фоне модуляции сердечной сократимости (в сравнении с группой контроля). Изучение данного метода в Российской популяции, приобретенный опыт ведения пациентов с имплантированными устройствами МСС, подбор оптимальных параметров программирования и выявление ранее неопубликованных серьезных побочных эффектов, связанных с имплантированными системами крайне актуально для понимания необходимости активного внедрения данного метода в клиническую практику, а также понимания экономической целесообразности имплантации устройств, модулирующих сердечную сократимость (МСС) пациентам с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и узкими QRS- комплексами.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационной работе выполнен анализ клинического и операционного материала, проведена комплексная оценка течения хронической сердечной недостаточности у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка и узким QRS на фоне модуляции сердечной сократимости с учетом этиологии заболевания, позиции имплантированных желудочковых электродов и фракции выброса левого желудочка. Впервые было показано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом менее выражено обратное ремоделирование миокарда, но более высокие лабораторные маркеры сердечной недостаточности на фоне кардиомодулирующей терапии. В отличие от зарубежных данных, было показано, что пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 25% имеют сходную динамику обратного ремоделирования сердца по сравнению с пациентами с фракцией выброса левого

желудочка более 25%, и сама систолическая функция левого желудочка не является предиктором эффекта от кардиомодулирующей терапии.

В течение двухлетнего периода наблюдения выявлена отчетливая положительная динамика течения сердечной недостаточности, статистически значимая инверсия ремоделирования левого желудочка в группе пациентов с кардиомодулирующей терапией и отсутствие значимых изменений в группе контроля. В работе был проведен тщательный анализ медикаментозной терапии СНнФВ, и ее возможного влияния на положительный ответ на кардиомодулирующую терапию. Было показано, что кардиомодулирующая терапия облегчает подбор доз основных групп лекарственных препаратов в течение первых 6 месяцев после имплантации устройств модуляции сердечной сократимости, далее дозы ингибиторов АПФ и бета-блокаторов существенно не менялись, а благоприятное воздействие на процессы ремоделирования продолжалась в течение последующего периода наблюдения. Это указывает на эффективность кардиомодулирующей терапии независимо от проводимой медикаментозной терапии. Впервые были выявлены предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов в условиях модуляции сердечной сократимости в течение двухлетнего периода наблюдения. Впервые по результатам анализа экспрессии генов ионных каналов методом высокопроизводительного РНК-секвенирования образцов миокарда пациентов, полученных путем эндомиокардиальной биопсии исходно и через год после имплантации модуляции сердечной сократимости, было показано, что улучшение сократимости на фоне кардиомодулирующей терапии ассоциировано с увеличением экспрессии калиевых каналов, в то время как увеличение экспрессии белков кальциевых каналов не было выявлено. Механизм модуляции сердечной сократимости остается не до конца изученным, и полученные данные требуют дальнейших уточнений. В исследовании был проведен сравнительный анализ исследуемых параметров у пациентов с двухэлектродной стимуляцией и одноэлектродной стимуляцией, было показано, что переход на одноэлектродную стимуляцию не сопровождался ухудшением течения сердечной недостаточности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В проведенной работе было показано, что пациенты с третьим функциональным классом хронической сердечной недостаточности на фоне оптимальной медикаментозной терапии, имели худший прогноз в отношении летальности и положительного ответа на кардиомодулирующую терапию в сравнении с пациентами с вторым функциональным классом, что имеет существенное значение в клинической практике и правильном отборе пациентов на имплантацию систем модуляции сердечной сократимости.

Предложенная прогностическая модель вероятности летального исхода в течение 24 месяцев у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и кардиомодулирующей терапией может быть использована в клинической практике. В проведенном исследовании было показано, что целесообразно имплантировать ИКД при показаниях к первичной профилактике внезапной сердечной смерти независимо от фракции выброса левого желудочка.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа М.А. Вандер представляет собой самостоятельное научное исследование. В исследовании применены современные методы обследования и лечения больных. Статистическая обработка полученных данных была произведена корректно с использованием современных компьютерных программ. Автор нашла объяснение большинству обнаруженных закономерностей и на обследованных пациентах подтвердила практическую ценность применяемого метода лечения.

Выводы и основные положения диссертации являются закономерным следствием проведенных исследований и логически отражают суть диссертационной работы.

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них - 6 статей в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, из них 5 статей в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и/или Scopus.

Рекомендации по использованию результатов исследования в науке и практике (учебном процессе)

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), 7-го клинического отделения (отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца) ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва), а также в образовательные программы кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

На основании результатов исследования в рамках клинической апробации 2016-19-16 Минздрава России кардиомодулирующая терапия внесена в перечень методов оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Полученные результаты и выводы внесли значимый вклад в отбор и ведение пациентов с имплантированными устройствами МСС. Кроме того, в ходе работы выявлены серьезные побочные эффекты, связанные с нарушением изоляции имплантированных желудочковых электродов, что также существенно повлияло на дальнейший выбор электродов для имплантации с системой модуляции сердечной сократимости. Полученные результаты эндомиокардиальной биопсии, связь положительного эффекта от модуляции сердечной сократимости с работой калиевых каналов требуют дополнительных исследований в этом направлении, и играют важную роль в понимании механизма действия модуляции сердечной сократимости. Рекомендовано полученные результаты внедрить в клиническую практику кардиологических и хирургических отделений, где осуществляется наблюдение и лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также использовать результаты исследования при ведении пациентов после имплантации устройств кардиомодулирующей терапии. В частности, важным представляется использование разработанной прогностической модели, а также рекомендации автора диссертационной работы по выбору и активации электродов для стимуляции.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа является завершенным научным трудом, построена по общепринятому плану, включает введение, аналитический обзор литературы, собственные данные исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы. Во введении соискатель четко формулирует цель и задачи своего исследования. Обзор литературы в полной мере отражает актуальность темы исследования, накопленные данные по модуляции сердечной сократимости.

Результаты проведенного исследования М.А. Вандер внедрены в клиническую практику отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), а также в образовательные программы кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). На основании результатов исследования в рамках клинической апробации 2016-19-16 Минздрава России кардиомодулирующая терапия внесена в перечень методов оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы.

Замечания и вопросы

Диссертационная работа подготовлена на должном научном и методическом уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа заслуживает положительной оценки.

Вместе с тем, есть следующие замечания к этой работе. В ней утверждается, что независимым предиктором летального исхода (смерть, трансплантация сердца) оказался исходный уровень холестерина сыворотки крови. В то же время большинство пациентов принимали статины, однако целевые уровни холестерина не достигались, а липидограмма крови не оценивалась в динамике, что является изъяном. Недостатком сильного в методическом отношении диссертационного исследования представляется и отсутствие рандомизации.

Кроме того, хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

- На основании каких параметров оценивалось обратное ремоделирование миокарда на фоне кардиомодулирующей терапии?
- Каким пациентам может быть полезна имплантация устройства модуляции сердечной сократимости?

Заключение

Диссертация Марианны Александровны Вандер 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: 3.1.20 - кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для современной кардиологии научная задача – выявлены предикторы обратного ремоделирования миокарда и улучшения клинического течения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне применения метода модуляции сердечной сократимости.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Вандер Марианны Александровны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Научно-Технического Совета № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, протокол № 3 от 16.07.2021 года.

Заведующий клиническим отделом сердечно-сосудистой патологии,

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной радиационной

медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России,

д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

Хирманов В.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

тел. 8 (812) 339-39-39

E-mail: medicine@nrcerm.ru

Подпись доктора медицинских наук

заверяю:

Семариф Семарифовна Ен
Начальник отдела кадров ФГБУ ВЦЭРМ
им. А.М. Никифорова МЧС России.

