

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Никифорова Виктора Сергеевича на диссертационную работу  
Вандер Марианны Александровны «Предикторы обратного  
ремоделирования сердца и клинического течения хронической сердечной  
недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка  
на фоне кардиомодулирующей терапии», представленную к защите на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:**

**3.1.20 – кардиология**

### **Актуальность темы исследования**

Разработка новых подходов к ведению больных с хронической сердечной недостаточностью остается важной задачей современной медицины в связи с высокими показателями смертности, заболеваемости и значительным снижением качества жизни у этих пациентов. В этой связи перспективным направлением является применение электрофизиологических методов. На сегодняшний день, в клинической практике широко используются имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и кардиоресинхронизирующая терапия, позволяющие в определенных группах пациентов улучшить прогноз. Благодаря результатам многоцентровых рандомизированных исследований сформулированы показания к применению этих методов. В частности, для кардиоресинхронизирующей терапии необходимо, чтобы у пациента с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса присутствовала электрическая диссинхрония в виде уширенного комплекса QRS. Соответственно, применение этого метода лечения возможно не у всех больных с сердечной недостаточностью. Кроме того, существует проблема отсутствия положительного ответа у некоторых пациентов с сердечной недостаточностью на электрофизиологические методы лечения.

В качестве перспективной альтернативы кардиоресинхронизирующей терапии в настоящее время рассматривается метод модуляции сердечной сократимости, который за счет механизма действия, а именно нанесения электрических импульсов в период абсолютной рефрактерности сердечного цикла, позволяет улучшить сократимость миокарда и симптоматику пациентов с сердечной недостаточностью. При этом предикторы как положительного, так и

неудовлетворительного ответа на модуляцию сердечной сократимости до настоящего времени изучены не были. В этой связи цель и задачи исследования представляются актуальными и обоснованными.

**Научная новизна полученных данных,  
их ценность для науки и практики**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексном анализе предикторов положительного ответа на модуляцию сердечной сократимости у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение двух лет наблюдения.

Автором показано, что применение модуляции сердечной сократимости сопровождается улучшением и стабилизацией клинического течения хронической сердечной недостаточности, снижением функционального класса, числа госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением эхокардиографических параметров левого желудочка, а также снижением уровня конечного предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). При этом на основании полученных данных, автором установлено, что к факторам, ассоциированным с более выраженным эффектом от модуляции сердечной сократимости, относятся II функциональный класс и неишемическая этиология сердечной недостаточности.

Автором впервые показано, что улучшение сократимости миокарда левого желудочка через 12 месяцев после имплантации устройства кардиомодулирующей терапии ассоциируется с увеличением экспрессии генов калиевых каналов KCNK6 и KCNJ4.

Принципиально важной для практического здравоохранения является разработанная автором модель прогнозирования летального исхода у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса на фоне модуляции сердечной сократимости.

Кроме того, важное практическое значение имеют представленные в работе данные о том, что у пациентов с улучшением сократимости миокарда левого

желудочка в ответ на кардиомодулирующую терапию, вынужденный переход на одноэлектродную стимуляцию из-за технических проблем со вторым электродом не сопровождается ухудшением течения сердечной недостаточности.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Вандер Марианны Александровны не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне, размер исследуемой выборки из 92 пациентов достаточен, использованы современные лабораторные, лучевые и функциональные методы исследования, а также выполнен анализ экспрессии генов ионных каналов методом высокопроизводительного РНК-секвенирования.

Статистическая обработка данных проведена на современном уровне и адекватна поставленным задачам исследования.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает в себя 94 источника, из них – 21 отечественных и – 73 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 26 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава содержит анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной патофизиологии и принципам терапии хронической сердечной недостаточности. Более подробно автором изложены вопросы применения метода модуляции сердечной сократимости. Оценка этого раздела работы свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта по изучаемой проблеме и способности автора критически анализировать научные данные.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материал и методы, описаны общая структура исследования, критерии включения/исключения обследуемых, даны краткие характеристики исследуемых групп, изложены использованные методы исследования и статистической обработки материала.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» представлен сравнительный анализ выживаемости и динамики показателей в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля. Отдельно сформированная группа случай-контроль позволила подтвердить достоверность полученных результатов. В этой же главе представлены результаты высокопроизводительного РНК-секвенирования в образцах миокарда пациентов до и после модуляции сердечной сократимости, а также результаты электротерапии при одноэлектродной стимуляции. Отдельно в третьей главе рассмотрены предикторы прогноза у пациентов, получающих кардиомодулирующую терапию.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» автором проанализированы полученные результаты и сопоставлены с данными научной литературы.

Выводы диссертации вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты диссертационной работы были представлены на национальных и международных конгрессах и конференциях. По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии.

Полученные результаты внедрены в клиническую практику и научную работу федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и научных публикаций, раскрывает научную новизну,

положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В ней встречаются единичные опечатки, не влияющие на общую положительную оценку работы. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить отсутствие значимого увеличения среднего значения глобальной продольной деформации по 17 сегментам левого желудочка за время наблюдения на фоне применения модуляции сердечного сокращения, в то время как у этих пациентов отмечено значимое увеличение фракции выброса?

2. Анализ высокопроизводительного РНК-секвенирования в образцах миокарда пациентов до и после модуляции сердечной сократимости в Вашем исследовании выполнялся у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Следует ли распространять полученные результаты и на пациентов с сердечной недостаточностью без ишемической болезни сердца?

3. К наиболее частой сопутствующей патологии при хронической сердечной недостаточности относится фибрилляция предсердий. Среди обследованных Вами пациентов присутствовали лица с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, в то время как пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий в исследование не включались. Каковы, на Ваш взгляд, возможности для модуляции сердечной сократимости у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий?

### **Заключение**

Таким образом, 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача прогнозирования результатов модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой

фракцией выброса левого желудочка. С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в актуальной редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - кардиология.

Официальный оппонент:

декан медико-биологического факультета,  
 профессор кафедры функциональной диагностики  
 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
 высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский  
 университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России  
 доктор медицинских наук, профессор

«26» августа 2021 г.



Никифоров Виктор Сергеевич

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41  
 федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
 высшего образования «Северо-Западный государственный  
 медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Телефон: +78123035000, +78122751933  
 e-mail: rectorat@szgmu.ru  
 e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

