

Утверждаю
Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
доктор биологических наук,
профессор, акад. РАН
В.А. Степанов



«16» ноября 2022

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Симоновой Ксении Александровны на тему: «Субэпикардиальный электрофизиологический субстрат желудочковых тахикардий при структурных заболеваниях сердца: выявляемость, предикторы эффективности катетерной модификации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Желудочковые тахикардии (ЖТ) являются одной из основных причин внезапной сердечной смерти. Почти в 90% случаев внезапная сердечная смерть обусловлена развитием фибрилляции желудочков или ЖТ. Желудочковые тахикардии достаточно широко распространены среди пациентов со структурными заболеваниями сердца: у пациентов с ишемической болезнью сердца ЖТ встречаются приблизительно у 80% пациентов, и до 60% у пациентов с неишемической кардиомиопатией. При этом, у 5% пациентов в отдаленном периоде после инфаркта миокарда возникают устойчивые ЖТ, требующие дополнительных вмешательств и выполнения мероприятий по профилактике внезапной сердечной смерти. При неэффективности антиаритмической терапии, помимо имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов, широко применяется катетерная абляция субстрата ЖТ,

снижающая количество рецидивов тахикардии, вероятность шоков имплантированного дефибриллятора. Однако, эффективность эндокардиальной катетерной модификации субстрата ЖТ варьирует у пациентов с различной этиологией структурного заболевания сердца. Этот факт часто обусловлен интрамуральным или субэпикардиальным расположением критической зоны ЖТ и ограниченной глубиной проникновения радиочастотного тока. В связи с этим, эндокардиальная абляция может быть недостаточно неэффективна у пациентов с преимущественно субэпикардиальной локализацией аритмогенного субстрата. В таких случаях требуется проведение эпикардиального картирования и абляции. Заранее предположить наличие субэпикардиального субстрата не всегда возможно, а эпикардиальная абляция, несмотря на свои преимущества, является процедурой высокого риска, а воздействие на близко расположенный с эпикардиальными коронарными артериями аритмогенный субстрата создает дополнительный риск. К настоящему времени имеются данные о целесообразности комбинированной эндо-эпикардиальной абляции при некоторых видах поражения миокарда, а также о безопасности проведения эпикардиальных абляций.

С учетом ограничений эндокардиальной абляции при так называемых «субстратных» ЖТ, в некоторых случаях пациентов направляют на повторную абляцию с применением эпикардиального доступа, который может выполняться хирургически «открытым» способом или с помощью чрескожной пункции полости перикарда. Сегодня эпикардиальные абляции – прерогатива крайне ограниченного круга медицинских учреждений. Отсутствие надежных предикторов субэпикардиального расположения субстрата ЖТ – частая причина необходимости повторных вмешательств (после неэффективной эндокардиальной абляции), увеличивающих нагрузку на систему здравоохранения и задерживающих оказание эффективной медицинской помощи в учреждениях третичного уровня. С другой стороны, одновременное выполнение эндокардиального и эпикардиального доступа у всех пациентов с ЖТ, теоретически, может оказаться более эффективным подходом, но, ввиду увеличения количества процедур высокого риска, создаст прецедент неоправданного роста количества тяжелых осложнений. Другим аспектом

ведения пациентов с ЖТ является тот факт, что оценка вероятности рецидивов аритмии была разработана у лиц с эндокардиальной аблацией, а результаты электрофизиологических показателей при эпикардиальном картировании в прогнозе отдаленной эффективности изучены недостаточно.

Несмотря на результаты предыдущих исследований, оценивавших изменения миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолинием, частота встречаемости электрофизиологически определяемого участвующего в механизме тахикардии субэпикардиального поражения миокарда после инфаркта миокарда остается неизвестной. Эпикардиальные картирования в неселективных популяциях с постинфарктным кардиосклерозом не выполнялись. Поэтому необходим поиск факторов, указывающих на необходимость выполнения эпикардиального картирования и аблации до или во время первичной процедуры.

Известно о связи экспрессии некоторых типов микроРНК в перикардиальную жидкость с этиологией заболевания миокарда. Однако возможность использования данных экспрессии микроРНК в дифференциальной диагностике заболеваний миокарда, сопровождающихся ЖТ, не изучена.

Таким образом, оценка субэпикардиального электрофизиологического субстрата и дополнительных диагностических критериев его наличия, а также оценка анализа экспрессии микроРНК перикардиальной жидкости при поражении миокарда различной этиологии представляются актуальными задачами.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Симоновой Ксении Александровны представлены результаты исследования по выявляемости электрофизиологически измененного миокарда в субэпикардиальном слое у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. В неселективной группе пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в 82% случаев выявлено

наличие электрофизиологического субстрата на субэпикардиальной поверхности. Выявлено, что электрический шторм зарегистрированный в течение 5 лет наблюдения является независимым предиктором рецидива ЖТ после комбинированной эндо-эпикардиальной аблации. Также выявлен электрофизиологический диагностический критерий наличия субэпикардиального поражения (преобладание площади регистрации миокарда с низкой амплитудой сигнала на униполярной карте по сравнению с биполярной картой) при эндокардиальном картировании и предложена формула для оценки соотношения площадей регистрации измененных сигналов. Анализ экспрессии микроРНК в перикардиальной жидкости выявил пять микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом дифференциально экспрессирующихся у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и постинфарктным кардиосклерозом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

В основу диссертационной работы Симоновой Ксении Александровны включен анализ данных 82 пациентов, которым было проведено эндокардиальное или эндо-эпикардиальное картирование субстрата ЖТ. Работа представляет собой самостоятельное целостное научное исследование, в котором применены современные методы обследования и лечения пациентов с желудочковой тахикардией на фоне структурной патологии сердца. Размер выборки достаточен для получения статистически достоверных результатов. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно с использованием современных компьютерных программ. Критерии включения, методика проведения вмешательства соответствуют целям и задачам диссертационной работы, их анализ современен и информативен. В силу этого полученные результаты демонстративны и убедительны. Большинству обнаруженных закономерностей найдены объяснения, продемонстрирована эффективность эпи-эндокардиальной аблации в лечении ЖТ у пациентов со структурной патологией сердца, выявлен предиктор рецидива ЖТ после комбинированной эпи-эндокардиальной аблации, предложен дополнительный

критерий диагностики субэпикардальной локализации аритмогенного субстрата. Выводы и основные положения диссертации подтверждаются объективными данными, полученными при проведении собственных исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором предложен дополнительный критерий определения субэпикардальной локализации субстрата при эндокардиальном картировании, а именно соотношение площади низкоамплитудного миокарда на уни- и биполярных эндокардиальных картах, а также формула для оценки нормализованного соотношения площади миокарда с низкой амплитудой сигнала при вольтажном картировании.

В исследовании оценена выявляемость электрофизиологического субстрата на субэпикардальной поверхности у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Показано, что у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе кроме характерного эндокардиального поражения миокарда в подавляющем большинстве случаев обнаруживаются субэпикардальные аритмогенные изменения.

В ходе работы определены факторы, связанные с повышенным риском рецидива желудочковой тахикардии у пациентов со структурным заболеванием сердца после эпи-эндокардиальной аблации, что следует принимать во внимание при прогнозировании эффективности катетерного вмешательства.

Полученные различия в экспрессии микроРНК в перикардальной жидкости при подтверждении результата на большей выборке пациентов можно использовать как дополнительный диагностический инструмент.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты могут быть внедрены в клиническую практику отделений, выполняющих эндокардиальное и комбинированное эндо-эпикардальное картирование и аблацию субстрата желудочковых тахикардий у пациентов с желудочковыми тахикардиями на фоне структурной патологии

сердца. Оценка в перикардальной жидкости дифференциальной экспрессии микроРНК может быть изучена у более широкой популяции пациентов с разнообразными структурными заболеваниями. При подтверждении полученных в настоящей работе результатов, подобный анализ может использоваться в качестве дополнительного теста дифференциальной диагностики заболеваний.

Созданная при участии автора база верифицированных синхронных записей 12-канальных ЭКГ сигналов высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм (регистрационный номер свидетельства 2021621884) может быть использована в разработке и тестировании систем электрокардиографического анализа.

Результаты внедрены в клиническую практику отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, а также в экспериментальную практику Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебных курсах по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В настоящее время материалы данной работы включены в образовательные программы кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

По теме диссертации опубликовано 22 работы, в том числе, 8 полнотекстовых статей в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», из них 3 статьи на английском языке, одна -

в журнале категории Q1 (SJR); список публикаций также содержит 2 монографии, 5 глав в монографиях, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и плана исследования, проводил консультирование и обследование пациентов; проводил электрофизиологические исследования, построение и анализ электроанатомических карт; осуществлял наблюдение пациентов в послеоперационном периоде; проводил научный и статистический анализ полученных данных; публиковал результаты проведенных исследований.

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 10 таблиц, 13 рисунков, одно приложение. Указатель литературы включает 91 источник, из них 19 отечественных и 72 иностранных.

Автореферат полностью отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

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:

1. Выполнялись ли повторные эпикардальные абляции в группе исследования? Если выполнялись, то были ли сложности, ассоциированные с повторным эпикардальным доступом?

2. Полученные результаты различной экспрессии микроРНК перикардальной жидкости у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

правого желудочка и у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом могут свидетельствовать о развитии нового направления в дифференциальной диагностике этих состояний. Однако при интерпретации результатов следует принять во внимание дополнительные аспекты: были ли группы пациентов сопоставимы по другим клиническим факторам, например, доля пациентов с хронической сердечной недостаточностью и степень ее выраженности?

Заключение

Диссертация Симоновой Ксении Александровны «Субэпикардиальный электрофизиологический субстрат желудочковых тахиаритмий при структурных заболеваниях сердца: выявляемость, предикторы эффективности катетерной модификации», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи кардиологии, а именно: выявлен независимый предиктор рецидива желудочковой тахикардии после комбинированной эндокардиальной аблации, определен дополнительный диагностический критерий субэпикардиальной локализации аритмогенного субстрата на основании эндокардиального картирования, предложена формула для оценки соотношения площади миокарда с низкой амплитудой сигнала при уни- и биполярном картировании эндокардиальной поверхности миокарда, выявлены пять микроРНК в перикардиальной жидкости с различной экспрессией при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и постинфарктном кардиосклерозе.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного №842 в действующей редакции от 10 марта 2022 года, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.20 – кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения
хирургического лечения сложных нарушений ритма и
электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол №
11а, от 15 ноября 2022 г.

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»
доктор медицинских наук



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:

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

16.11.22

дата