

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Нифонтова Евгения Михайловича на диссертацию Зубарева Степана  
Владимировича «Неинвазивное электрофизиологическое картирование при  
полной блокаде левой ножки пучка Гиса и различных режимах  
электрокардиостимуляции», представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология

### **Актуальность темы исследования**

Хроническая сердечная недостаточность, несмотря на внедрение в клиническую практику высокоэффективных методов лечения, разработанных на основе исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, остается актуальной проблемой, так как ассоциируется с высоким уровнем инвалидизации и смертности. По результатам эпидемиологических исследований, в России распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса составляет 7% (7,9 млн. человек). Несомненно, эта цифра далеко не в полной мере отражает реальную распространенность этой патологии, что связано с особенностями статистического учета и недоступностью должного широкого применения в диагностике натрийуретических пептидов. Между тем, успехи в лечении острых форм ИБС и болезней миокарда, сопровождающиеся увеличением продолжительности жизни, неизбежно приводят числа больных с сердечной недостаточностью со сниженной сократительной функцией миокарда. Многие из этих пациентов имеют нарушения внутрижелудочковой проводимости. Так, по данным зарубежной литературы 15% из всей популяции пациентов с ХСН имеют внутрижелудочковые блокады. В исследовании IN-CHF registry было показано, что полная блокада левой ножки пучка Гиса является независимым предиктором смерти у больных ХСН в течение года. С одной стороны, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, особенно при значительном расширении комплекса QRS, ухудшает

гемодинамику за счет выраженного асинхронизма сокращения камер сердца, с другой стороны, представляет собой дополнительный резерв улучшения сократительной функции в случае применения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Наибольшее количество научных работ, касающихся СРТ, посвящено изучению полной блокады левой ножки пучка Гиса и выявлению диссинхронии на ее фоне, так как применение метода при блокаде правой ножки реже приводит к улучшению внутрижелудочковой гемодинамики и клинического состояния, особенно если ширина комплекса QRS менее 150 мсек.

В настоящее время разработаны стандарты по отбору пациентов на СРТ. Международные клинические рекомендации предлагают ориентироваться исключительно на ширину желудочкового комплекса по ЭКГ. Однако 30-40% больных не отвечают на данный дорогостоящий и далеко не безобидный для больного вид лечения, что требует совершенствования критериев отбора и технических вопросов, касающихся эффективного ответа на СРТ. Разработка диагностических подходов, направленных на выявление предикторов недостаточного ответа и поиск способов оптимальной коррекции диссинхронии позволит улучшить эффективность терапии в одних случаях и избежать неоправданного вмешательства и значительных экономических затрат в случае, когда СРТ не имеет перспективы. Одной из новых методик, интеграция которых в алгоритм обследования кандидатов на СРТ, имеет вполне очерченные дополнительные диагностические возможности, является неинвазивное электрофизиологическое картирование. В основе метода лежит принцип решения обратной задачи электрокардиографии. Проводится вычислительная реконструкция потенциала электрического поля на поверхности миокарда по измеренному потенциалу на поверхности тела. В России неинвазивное картирование выполняется с использованием системы Amycard 01С EP LAB. По сравнению с зарубежным аналогом отечественный прибор позволяет проводить неинвазивную оценку электрофизиологических параметров как на

эпикардиальной поверхности, так и на эндокарде. Литературный анализ, выполненный автором, выявил ряд недостаточно изученных аспектов, касающихся диагностических возможностей метода. Так в частности, не проведено сопоставления электрических зон поздней активации с наличием фиброзных изменений миокарда левого желудочка. Не выявлено работ, демонстрирующих значимость оценки расстояния от стимулирующего полюса левожелудочкового электрода до поздней зоны активации. Кроме того, не оценивалась динамика изменений паттерна активации на большом количестве различных задержек бивентрикулярной электрокардиостимуляции. В соответствии с этим сформулирована цель исследования и задачи диссертационного исследования, которые соответствуют поставленной цели.

### **Научная новизна исследования**

По результатам исследования впервые показано, что неинвазивное электрофизиологическое картирование позволяет проводить качественную и количественную оценку внутрижелудочковой диссинхронии левого желудочка на различных режимах бивентрикулярной стимуляции. Проведена оценка значимости оценки расстояния от стимулирующего полюса левожелудочкового электрода до зоны поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса. Выявлено предикторное значение расстояния между электродами в отношении ответа на СРТ: если оно значительно превышает ширину одного сегмента левого желудочка, ответ на СРТ отсутствует. Установлено, что на реконструированной трехмерной модели сердца можно точно измерить дистанцию между стимулирующими полюсами желудочковых электродов. Стоит отметить, что ни один из существующих до этого методов не позволял провести измерение точно. Кроме того определено, что при неинвазивном электрофизиологическом картировании зона поздней активации занимает меньшее количество

сегментов левого желудочка при сравнении с данными тканевой доплер эхокардиографии.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Практическое значение для клинической работы имеет совершенствование методики имплантации СРТ устройств, ориентированных на точное взаимное расположение зоны поздней активации и фиброзных изменений миокарда. Диссертантом предложен способ предоперационного сегментарного сопоставления зоны поздней активации и структурных изменений миокарда левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.

Разработан метод комбинированного выполнения магнитно-резонансной томографии сердца и неинвазивного электрофизиологического картирования. Кроме того, усовершенствована технология применения метода совместно с контрастной и с бесконтрастной компьютерной томографией. Выявлено, что методика может применяться с любым из вышеперечисленных видов томографий, что расширяет возможность ее диагностического применения для пациентов.

Определено, что неинвазивное электрофизиологическое картирование позволяет провести качественное и количественное сравнение активации миокарда до и после имплантации ресинхронизирующих устройств, что позволяет оценить электрический ответ на СРТ.

### **Достоверность полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационную работу Зубарева С.В. включен 61 пациент, что является достаточной выборкой для столь высокотехнологичного исследования. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 37 потенциальных кандидатов на СРТ. В данной группе автором были

показаны различия в определении зон поздней активации при сравнении данных неинвазивного картирования и тканевой доплер эхокардиографией. Акцент также был сделан на сопоставлении областей позднего возбуждения и структурных изменений миокарда по разработанной диссертантом методике. Приведены результаты проспективного наблюдения за пациентами. Во вторую группу вошли 24 человека с уже имплантированными СРТ устройствами. Проведенный анализ внутри этой группы выявил различия в клинических и эхокардиографических показателях у обследованных лиц. Диссертант показал зависимость эффекта СРТ от величины расстояния между поздней зоной и стимулирующим полюсом левожелудочкового электрода. Помимо этого, автор количественным способом подробно оценивал изменение времени стандартного отклонения активации левого желудочка на тринадцати записанных режимах бивентрикулярной стимуляции. Достоверность работы обусловлена подробным анализом полученных данных с использованием современного пакета статистических программ.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Материалы диссертации были представлены в виде докладов на конференциях: I Международная научно-практическая конференция «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (26-28 октября 2011 г., Санкт-Петербург), X Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (16-18 февраля 2012 г., Санкт-Петербург), V всероссийский съезд аритмологов (13-15 июня 2013г., Москва), XI Международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (27 февраля – 1 марта

2014г., Санкт-Петербург), III Школа практической аритмологии (15-19 сентября 2014г., Санкт-Петербург), IV Школа практической аритмологии (3-9 сентября 2015г., Санкт-Петербург), Санкт-Петербургский аритмологический форум (23-25 июня 2016 года), международный конгресс кардиологов «ESC Congress 2016» (27–31 августа 2016 г., Рим), V Школа практической аритмологии (14-16 сентября 2016г., Санкт-Петербург), VII Всероссийский съезд аритмологов (1-3 июня 2017г., Москва), международный конгресс «EHRA Europace 2017» (18-21 июня 2017г., Вена), международный конгресс «EHRA Europace 2018» (18-20 марта 2018г., Барселона).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 статей в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 13 тезисов в том числе 6 в отечественных и 7 в зарубежных сборниках трудов научных конференций.

### **Содержание и оформление диссертации**

Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 38 рисунков и 12 таблиц. Список литературы включает 136 источников, в том числе 19 отечественных и 117 зарубежных работ.

Диссертация написана в традиционном стиле. Текст диссертации соответствует заявленной научной специальности: 14.01.05 – кардиология. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения. Отдельно представлены выводы, практические рекомендации и библиографический список.

Введение, посвященное актуальности темы диссертационного исследования, в полной степени отражает современное состояние проблемы, цели и задачи, а также основные положения, выносимые на защиту.

Здесь охарактеризована научная новизна исследования и его практическая

значимость. Представлены результаты апробации работы и реализации полученных данных.

Обзор литературы включает данные эпидемиологических исследований по ХСН и роли блокады левой ножки пучка Гиса в прогрессии заболевания. Представлены данные о диагностических возможностях 12-ти канальной электрокардиографии, эхокардиографии и неинвазивного картирования в оценке диссинхронии миокарда до и после имплантации СРТ. Автором подробно освещены тканевые методики эхокардиографии, применяемые для оценки диссинхронии. Проанализированы доступные работы по неинвазивному картированию и выявлены, аспекты недостаточно полно раскрытые в литературе.

Вторая глава отражает методологию отбора пациентов, дизайн работы. Описаны использованные методы инструментального обследования. Особое внимание уделено пошаговому рассмотрению протокола неинвазивного электрофизиологического картирования. Охарактеризованы все используемые расчетные параметры и алгоритмы их вычисления. Все этапы подробно рассмотрены в представленных иллюстрациях. Описаны методы статистической обработки данных с применением пакета современных статистических программ STATISTICA v.10.

В третьей главе представлены собственные результаты исследования. Информация преподнесена согласно поставленным задачам. Были оценены зоны поздней активации эпикарда левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса. Области позднего возбуждения были сопоставлены со структурными изменениями миокарда и позицией левожелудочкового электрода. Качественно и количественно методом неинвазивного электрофизиологического картирования оценена меж- и внутрижелудочковую диссинхрония левого желудочка при исходном ритме и различных задержках бивентрикулярной стимуляции. Сопоставлены результаты неинвазивного электрофизиологического картирования по

диссинхронии желудочков с данными электрокардиографии и тканевой доплерэхокардиографии.

Четвертая глава обсуждение посвящена анализу полученных автором результатов в сопоставлении с представленными в современной литературе данными по рассматриваемой тематике.

Выводы диссертации конкретны и логичны, отражают основные положения, выносимые на защиту и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации изложены четко и могут служить руководством для использования в повседневной практике.

Публикации соответствуют данным, полученным в ходе диссертационного исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и отражает содержание диссертационного исследования Зубарева С.В.

### Замечания

В тексте диссертации встречаются отдельные пунктуационные ошибки и стилистические погрешности, которые не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку рецензируемой работы.

При общей положительной оценке работы Зубарева С.В. в качестве замечания следует отметить, что некоторые формулировки не всегда удачны стилистически. К примеру, 5 вывод звучит следующим образом:

«Одновременно минимальные значения времени стандартного отклонения активации 12 сегментов левого желудочка и ширины QRS комплекса при бивентрикулярной стимуляции не всегда отражают адекватную степень ресинхронизации». При этом имеется в виду, что ни первый, ни второй показатель ...не всегда отражают адекватность ресинхронизации.

В ходе изучения диссертационной работы Зубарева С.В. возник ряд вопросов:

1. Какая дополнительная информация в отношении определения зоны поздней активации и навигации левожелудочкового электрода может быть

получена у пациентов с абсолютно идентичной морфологией комплексов QRS с помощью применяемого Вами метода по сравнению с традиционно выполняемым векторным анализом ЭКГ?

2. Есть ли сведения о влиянии СРТ, выполненного с учетом результатов неинвазивного электрофизиологического картирования, на прогноз?

3. Может ли быть эффективна стимуляция зоны поствоспалительного фиброза, если иное положение левожелудочкового электрода невозможно?

4. Учитывая дороговизну исследования, можете ли Вы выделить пациентов, для которых вполне достаточно традиционного подхода к решению вопроса показаний и технических аспектов СРТ?

Приведенные замечания носят непринципиальный характер, не снижают научной ценности работы и весьма благоприятного впечатления о работе, выполненной на самом высоком техническом уровне и обнаруживающем в диссертанте перспективного ученого.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Зубарева Степана Владимировича «Неинвазивное электрофизиологическое картирование при полной блокаде левой ножки пучка Гиса и различных режимах электрокардиостимуляции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 - кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой решена поставленная научная задача – оптимизация параметров сердечной ресинхронизирующей терапии, для чего с помощью неинвазивного картирования оценены зоны поздней активации левого желудочка сопоставлены данные области со структурными изменениями миокарда и позицией стимулирующего полюса левожелудочкового электрода, проведен качественный и количественный анализ возбуждения миокарда при различных режимах бивентрикулярной кардиостимуляции.

Полученные результаты имеют важное значение для кардиологии.

