

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – Кардиология) Благовой Ольги Владимировны на диссертационную работу Иванчиной Анны Евгеньевны на тему: «Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) по специальности 14.01.05 – Кардиология.

### Актуальность темы диссертации

Актуальность темы представленной диссертации не вызывает сомнений, поскольку все существующие на сегодня методики лечения мерцательной аритмии (как медикаментозные, так и интервенционные) не дают желаемого полного эффекта, и любая попытка снизить бремя фибрилляции должна приветствоваться, тем более, когда это не требует дополнительных вмешательств. Еще более важной представляется задача уменьшения риска появления и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), который может быть связан с высоким процентом желудочковой стимуляции. Хорошо известно, что частая или постоянная стимуляция правого желудочка создает искусственную межжелудочковую диссинхронию и фактически воспроизводит ситуацию с блокадой левой ножки пучка Гиса. Для пациентов с ХСН это может оказаться особенно значимым и приводит к усугублению дисфункции миокарда, поэтому кардиологи как правило стремятся уменьшить процент стимуляции путем снижения доз препаратов, замедляющих АВ проведение. Вместе с тем, терапия целевыми дозами бета-блокаторов важна в лечении ХСН, что заставляет искать иные пути снижения процента стимуляции желудочка.



Одним из таких путей может быть применение двухкамерных ЭКС, оснащенных специальными алгоритмами минимизации правожелудочковой стимуляции (МПЖС).

В этой связи несомненный научный интерес представляет изучение возможностей методики МПЖС в целях профилактики рецидивов фибрилляции предсердий (ФП), снижения частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертности у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и пароксизмальной формой ФП. Следует отметить, что на момент написания работы уже были выполнены достаточно крупные рандомизированные исследования со сходным дизайном, которые включали суммарно около 5 тысяч больных – и в 4-х из них не было показано преимуществ алгоритмов минимизации стимуляции желудочков в отношении частоты развития ФП и ХСН. Эти данные позволяли прогнозировать тот отрицательный по сути результат, который был получен автором, хотя данные о возможном улучшении прогноза в литературе тоже имелись.

**Достоверность результатов и обоснованность основных положений,  
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа А.Е. Иванчиной выполнена на хорошем методическом уровне, а научные положения исследования, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются достаточно большим клиническим материалом. В исследование вошло 74 пациента с СССУ и пароксизмальной формой ФП, которым были имплантированы постоянные двухкамерные ЭКС, оснащенные различными алгоритмами МПЖС. Результаты основаны и подтверждены современными методиками исследования, включая использование диагностической информации из памяти ЭКС с анализом имеющихся внутрисердечных электрограмм на предмет верификации нарушений сердечного ритма. Материал проанализирован с использованием современных статистических методов обработки результатов. Выводы и практические рекомендации логично



вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Все это гарантирует достоверность и обоснованность результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы.

### **Научная новизна исследований и полученных результатов**

Диссертационная работа Иванчиной А.Е. посвящена изучению влияния алгоритмов МПЖС на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СССУ и ФП в сравнении со стандартной двухкамерной ЭКС. Данные, полученные автором, имеют несомненное научное значение. В работе впервые комплексно исследованы возможности методики МПЖС. В исследуемых группах автором оценивались доли правожелудочковой стимуляции, суммарная продолжительность наджелудочковых тахикардий, сравнивались основные эхокардиографические показатели и частота развития комбинированной конечной точки, включавшей в себя развитие персистирующей формы ФП, госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, смерть от всех причин. Автором обоснована необходимость индивидуализированного подхода при выборе наиболее подходящего устройства ЭКС, основанного на клинической целесообразности.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные автором результаты могут иметь перспективы применения в практической деятельности как для кардиологов, занимающихся лечением пациентов с ЭКС, так и для врачей, программирующих данные устройства. Автором показана высокая эффективность исследованных алгоритмов в снижении «избыточной» стимуляции у пациентов с интактной АВ-проводимостью. Также не было выявлено осложнений, связанных с применением методики минимизации правожелудочковой электростимуляции. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с сохраненной систолической функцией стратегия по уменьшению частоты электростимуляции не приводит к снижению риска



неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению со стандартной электростимуляцией в режиме DDDR. Таким образом, у данной категории пациентов нет причин стремиться использовать данные режимы стимуляции. Кроме этого, активация исследованных алгоритмов не привела к снижению риска рецидивирования ФП у пациентов, имеющих анамнез данного нарушения сердечного ритма на момент имплантации ЭКС.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора**

По теме диссертационной работы опубликованы 3 печатные работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автором выполнены все этапы исследования, начиная от разработки дизайна, набора пациентов, и заканчивая анализом полученных данных, формулировкой выводов и практических рекомендаций, написанием диссертационной работы и подготовкой основных публикаций.

#### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация А.Е.Иванчиной построена по классической схеме и состоит из введения и 4 основных глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и обсуждение результатов исследования, после чего следуют выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 100 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 16 таблицами. Библиографический список включает 119 источников, из которых 20 отечественных, 99 зарубежных. Следует отметить, что 90% процитированных автором литературных источников опубликованы более 5 лет назад (до 2016 г.) – с учетом постоянных попыток совершенствования алгоритмов стимуляции и появления новых исследований на эту тему анализ более современной литературы представляется недостаточным.

По структуре, оформлению и изложению материала работа полностью соответствуют требованиям ВАК РФ, предъявляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.



Во введении изложены цель и задачи исследования, определены актуальность, новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы отличается ясностью изложения (в том числе в разделах, описывающих различные алгоритмы кардиостимуляции) и конкретностью применительно к теме исследования. Он дает подробное представление именно о том, чему посвящена работа и что не вполне детально известно широкому кругу кардиологов. В достаточной степени освещены аспекты неблагоприятного воздействия ПЖ стимуляции у пациентов с различными типами сердечных имплантируемых электронных устройств, приведены результаты актуальных научных исследований, посвященных изучению различных методик МПЖС. Автором достаточно подробно разбирается подход к выбору оптимального режима ЭКС у пациентов с СССУ.

Проведенный автором анализ опубликованных ранее исследований показывает неоднозначность выполненных ранее исследований на ту же тему и обосновывает актуальность настоящей работы. Следовало бы обратить особое внимание на процитированное автором исследование DAVID, в котором алгоритмы минимизации стимуляции желудочков применялись у пациентов с ИКД, имплантированных с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти – то есть при наличии выраженной систолической дисфункции. Именно у этой категории больных было показано преимущество режимов минимизации стимуляции.

Вероятно, выбор популяции пациентов для настоящей работы мог бы быть несколько иным. В выводах автор пишет о том, что исследовались пациенты с сохранной систолической функцией. Вместе с тем, тот или иной диапазон ФВ не упоминается ни в критериях включения, ни в критериях исключения в исследование. Очевидно, это не было принципом отбора, и выявленная в итоге нормальная ФВ (61%) позволила автору говорить об отсутствии исходной ХСН. В то же время наличие хотя бы одного пароксизма ФП в анамнезе было обязательным критерием включения. Таким



образом, отобраны пациенты без ХСН, но с ФП, в то время как более очевидной пользы можно было бы ожидать от применения алгоритмов МПЖС у больных с уже имеющейся систолической дисфункцией (не «дотягивающей» до показаний к CRTD, но клинически значимой), но еще без пароксизмов ФП в анамнезе.

К отрицательному результату исследования могли привести и недостаточное количество больных (всего 36 в основной группе и 38 в группе сравнения, при том, что методика явно не даст радикального улучшения), и не очень длительный срок наблюдения – один год (при том, что основные этапы работы были проведены в 2012—2014 годах, наблюдение за больными могло бы быть гораздо более длительным). Кроме того, возможно было дополнительное применение режима превентивной стимуляции предсердий – единственного, который показал свою эффективность в отношении ФП в исследовании MINERVA. Из двух режимов минимизации стимуляции желудочков у 2/3 применялся несколько менее эффективный (по литературным данным) режим оптимизации АВ задержки, и лишь у 1/3 – режим переключения режимов стимуляции, что также могло повлиять на конечный результат (автор не нашла различий между этими режимами, но число больных слишком мало для такого сравнения).

В главе «Материалы и методы» подробно представлены ход исследования, клинико-демографическая характеристика групп наблюдения и методы статистической обработки данных. Уже сказано о небольшом для такого исследования количестве больных, увеличение которого (как и срока наблюдения) могло бы сделать расхождение кривых по конечной точке более достоверным.

Недостаточно полно дана клиническая характеристика больных. В частности, практически отсутствуют сведения об аритмическом анамнезе, результатах исходного Холтеровского мониторирования, проявлениях и выраженности ХСН, этиологии ФП, отсутствуют данные по исходным



эхокардиографическим параметрам (за исключением ФВ и линейного размера левого предсердия) – нет данных об исходных размерах остальных камер сердца, гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, наличии митральной регургитции и легочной гипертензии. Вместе с тем, эти данные необходимы для оценки исходного состояния больных и риска прогрессирования у них не только ФП, но и ХСН, которая являлась компонентом конечной точки исследования.

Особое внимание уделяется описанию использованных в исследовании алгоритмов МПЖС, характеристика которых дана со всей необходимой полнотой и иллюстрирована четкими и демонстративным электрограммами. Следует отметить наличие первого этапа исследования (первые 6 месяцев), на котором алгоритмы минимизации стимуляции не подключались, что позволило оценить динамику ФП в равных условиях и сделало следующий этап (с включенными алгоритмами) более убедительным. В то же время реальный срок наблюдения за пациентами после включения алгоритмов МПЖС сократился до 6 месяцев.

В третьей главе детально описаны результаты исследования. Очень убедительно выглядит резкое снижение частоты стимуляции желудочков (с исходных 99% до 1%) после включения алгоритмов минимизации – эти данные говорят о высокой эффективности самих алгоритмов и, вероятно, о неоправданно высокой (не отвечающей реальным потребностям) частоте стимуляции желудочков при использовании стандартного режима DDDR. Вместе с тем, на изучавшиеся исходы это достоверно не повлияло.

Автором приведены результаты сравнения методики МПЖС в сравнении со стандартной двухкамерной ЭКС на основные клинический исходы, эхокардиографические показатели, а также суммарное бремя НЖТ и доли предсердной и ПЖ стимуляции. В то же время оценка эхокардиографических параметров в динамике не проводится ни внутри групп, ни в сравнении, приводятся лишь результаты последнего осмотра.



Динамика ХСН оценивается лишь по частоте госпитализаций (нет оценки функционального класса, теста с шестиминутной ходьбой).

Существенным недочетом представляется практически полное отсутствие сведений о проводившейся медикаментозной терапии ХСН и антиаритмической терапии. В главе «материалы и методы» эта информация полностью отсутствует, в главе «результаты» приведена единственная таблица с частотой назначения препаратов по группам – конкретные антиаритмические препараты не названы, упоминаются лишь I и III классы (в последнем случае это может быть и соталол, и гораздо более эффективный амиодарон). Не указаны дозы препаратов, влияющих на АВ проведение, и т.д. Вместе с тем, невозможно анализировать частоту развития ФП по группам без подробного анализа антиаритмической терапии, которая могла оказать большее влияние на результаты, чем излучавшиеся автором алгоритмы стимуляции.

В четвертой главе представлено обсуждение результатов и их сопоставление с имеющимися к настоящему времени данными отечественной и зарубежной литературы. Объем главы невелик (8 страниц), она посвящена главным образом подробному сопоставлению полученных автором данных с результатами более крупных исследований. Можно было бы подробнее остановиться на механизмах влияния частоты стимуляции желудочков на прогрессирование ФП и ХСН. Автор упоминает о необходимости достижения физиологического баланса между синхронизацией возбуждения предсердий и желудочков и снижением частоты стимуляции желудочков, и здесь можно рассуждать о каскаде изменений, которые приводят не только к диссинхронии, но именно к ФП. Автор обращает внимание на относительно невысокий процент рецидивирования ФП (менее 70%) за счет устранения брадикардии, однако процент этот (с учетом проводившейся антиаритмической терапии) не представляется столь уж низким. Высказывается также мысль о том, что при отсутствии ФП в анамнезе алгоритмы минимизации стимуляции могли бы



дать более очевидный результат – эта мысль представляется перспективной, но нельзя исключить, что и у более тяжелых пациентов (с признаками ХСН) результат был бы также более очевидным.

Выводы и практические рекомендации изложены логично, сделаны на основании обоснованных выше результатов и их обсуждения.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, написан логично, хорошо иллюстрирован.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Чем обосновано включение в исследование пациентов без признаков систолической дисфункции миокарда, имелась ли у части из них диастолическая дисфункция и повлияло ли это на результаты применения алгоритмов МПЖС?

2. Считаете ли Вы достаточным количество больных (с учетом отсутствия выраженного эффекта изученных алгоритмов по данным предшествующих крупных рандомизированных исследований) и полугодовой срок наблюдения после включения алгоритмов МПЖС?

3. Как Вы можете оценить влияние проводившейся больным антиаритмической, урежающей ритм терапии и терапии ХСН на результаты исследования в обеих группах?

4. Проведены ли за последние 5 лет новые исследования по теме работы, которые не упомянуты в тексте диссертации, но могут повлиять на применение изученных алгоритмов в клинической практике?

### **Заключение**

Диссертация Иванчиной Анны Евгеньевны на тему «Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология,



