ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Андреева Дениса Анатольевича на диссертационную работу Римской Елены Михайловны «Блокада левой ножки пучка Гиса в формировании сердечной дисфункции и возможность ее коррекции в условиях сердечной ресинхронизирующей терапии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.25. Лучевая диагностика

Актуальность темы исследования

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), её этиология остаётся неясной, поскольку появление этого электрокардиографического (ЭКГ) феномена в подавляющем большинстве случаев, за исключением острого инфаркта миокарда, не соответствует каким-либо клиническим событиям. БЛНПГ может быть «спутницей» практически любого хронического заболевания миокарда, а также быть единственной причиной появления хронической сердечной недостаточности (ХСН) с фенотипом дилатационной кардиомиопатия (ДКМП). Данная патология также может развиваться после кардиохирургических вмешательств, в частности после операций транскатетерного протезирования аортального клапана (операции TAVI), где доказано её негативное прогностическое значение

Клиническая значимость БЛНПГ определяется патофизиологическими механизмами её воздействия на сердечную функцию. При блокаде происходит увеличение общего времени электрической активации миокарда желудочков за счёт грубого нарушения последовательности этого процесса, что приводит к электрической диссинхронии. Это, в свою очередь, вызывает существенное запаздывание сокращения части миокарда левого желудочка и механическую диссинхронию, что снижает эффективность сокращения сердца и приводит к его дисфункции. Остается открытым вопрос, является

ли диссинхрония первичным фактором дисфункции или следствием предсуществующей патологии миокарда. Устранение электрической и механической диссинхронии при БЛНПГ лежит в основе сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) - метода инвазивного лечения хронической сердечной недостаточности на основе бивентрикулярной электрокардиостимуляции. Использование этого метода демонстрирует возможность достижения в ряде случаев полного устранения проявлений ХСН и нормализации фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что получило название «супер-ответа» или полного обратного ремоделирования сердца. Возможность восстановления насосной функции сердца при СРТ указывает на то, что электрическая диссинхрония может выступать первичным этиологическим фактором развития дисфункции ЛЖ, что послужило основой для создания концепции кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, или «диссинхронокардиопатии».

Научная актуальность исследования обусловлена наличием значительного числа нерешённых вопросов в данной области. Данные о структурных и ультраструктурных изменениях миокарда у пациентов с БЛНПГ с наличием и отсутствием систолической дисфункции ЛЖ весьма ограничены. Недостаточно изучен вклад изменений межклеточных контактов и воспаления в формирование БЛНПГ. Опубликованные исследования характеризуются противоречивыми результатами в отношении связи ЭКГ феномена БЛНПГ с очаговым и интерстициальным фиброзом миокарда.

Существующая концепция кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, требует уточнения диагностических критериев на основании проспективных и ретроспективных данных, что позволит своевременно выделять подгруппы пациентов с потенциально обратимой дисфункцией левого желудочка. При этом, отсутствие эффекта СРТ в трети случаев может указывать на неоднородность пациентов с показаниями к этому методу лечения, одним из проявлений которой является различный уровень блокады проведения. Это

придает существенную актуальность разработке диагностических критериев неинвазивной дифференциации проксимального и дистального уровней блокады. В то же время, преобладающая оценка эффективности СРТ исключительно через призму типологии блокады представляется методологически неполной, поскольку структурные изменения миокарда могут существенно модифицировать процессы распространения электрического возбуждения.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Римской Елены Михайловны определяется необходимостью комплексного изучения роли БЛПНГ в развитии сердечной дисфункции, оптимизации методов диагностики и критериев отбора пациентов для СРТ, а также разработки персонализированного подхода к лечению пациентов с данной патологией.

Научная новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Ключевыми результатами работы Е.М. Римской стали:

- Исключение из перечня этиологических факторов БЛНПГ у лиц без органического поражения миокарда, и у пациентов с ДКМП очагового и интерстициального фиброза. При этом установлено, что диффузный фиброз имеет значение для итоговой длительности комплекса QRS, как один из факторов дистального замедления проведения наравне со снижением экспрессии белков межклеточных контактов кардиомиоцитов и блокады на проксимальном уровне.
- БЛНПГ при отсутствии органического поражения миокарда и у больных с систолической дисфункцией и показаниями к СРТ сопровождается замедлением проведения возбуждения по эпикардиальной поверхности левого желудочка при сохранном эндокардиальном проведении.
- Критериями, кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, являются неишемическая этиология сердечной недостаточности, наличие

проксимальных критериев БЛНПГ и сохранного структурно и функционально миокарда, проявляющегося отсутствием признаков фиброза по МРТ, высокими значениями утраченной (более 319 mmHg%) и конструктивной работы миокарда (более 679 mmHg%).

- У пациентов с идиопатической БЛНПГ развитие сердечной дисфункции, соответствующей индуцированной кардиомиопатии, происходит в 20% случаев при длительном наблюдении (8,5±1,3 лет).
- Эффективность СРТ определяется наличием истинной проксимальной БЛНПГ, объемной долей плотного рубца менее 2,6% и общей долей фиброза менее 6,7%, а также совпадением зоны поздней активации и позиции электрода для стимуляции левого желудочка; неблагоприятный прогноз связан с большей долей рубца, высоким индексом диффузного контрастирования и отсутствием проксимальных критериев.
- Особенности электромеханической диссинхронии и сердечной дисфункции при постоянной стимуляции правого желудочка (ЭСПЖ) существенно отличаются от таковых при БЛНПГ. Положение стимулирующего электрода правого желудочка существенно влияет на показатели диссинхронии и развитие сердечной дисфункции. При этом маркером дисфункции у пациентов с ЭСПЖ является появлением или усугубление трикуспидальной регургитации.

Соискателем впервые с помощью различных методик МРТ сердца и подробного изучения образцов ЭМБ проведена детальная оценка структурного и ультраструктурного состояния миокарда у больных как с идиопатической БЛНПГ, так и у больных с уже развившейся дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с БЛНПГ. Впервые разработана и применена методика интеграции трехмерных моделей сердца, полученная при применении различных визуализирующих методов обследования. Это позволило впервые провести подробный посегментарный анализ и охарактеризовать связь

электрической активации и фиброза миокарда ЛЖ при БЛНПГ. Впервые выполнено долгосрочное проспективное наблюдение за больным с впервые выявленной БЛНПГ, не имеющих признаков органической патологии сердца и дана оценка вероятности развития систолической дисфункции ЛЖ у этой категории больных.

Впервые разработаны критерии, позволяющие диагностировать наличие кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ. Впервые сопоставлены характеристики электрической диссинхронии и параметры работы миокарда у различных категорий пациентов с БЛНПГ, включая пациентов с БЛНПГ проксимального характера, остро возникшей после операции TAVI (TAVIБЛНПГ), у пациентов с «идиопатической» БЛНПГ, пациентов с ХСН и показаниями для СРТ, а также у пациентов с постоянной стимуляцией ПЖ. Впервые на основании использования неинвазивных методов (ЭКГ в 12ти отведениях, НИАК) разработаны критерии диагностики проксимальной БЛНПГ и оценен их вклад в длительность комплекса QRS у пациентов с показаниями к СРТ. Впервые дана оценка значимости топографии расположения электрода для стимуляции ЛЖ и топографии точки поздней активации миокарда (тПА) ЛЖ, разницы времени активации правого и левого желудочка более 50 мс, а также и наличия очагов отсроченного контрастирования (ОК) миокарда на МР-изображениях для формирования прогноза пациентов, которым проводится СРТ

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объёмом клинического материала, соответствующим дизайном исследования, включившим рандомизацию и репрезентативные контрольные группы, применением современных диагностических методов, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. В работе применены методы статистического анализа, полностью соответствующие поставленным задачам. При обработке данных использовано надлежащее специализированное программное обеспечение.

Результаты проведенного исследования подробно изложены и детально обсуждены в тексте диссертации.

Практическая значимость результатов

Практическая значимость результатов работы Е.М. Римской определяется возможностью внедрения в клиническую практику разработанных критериев кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ. Их интеграция в алгоритмы долгосрочного мониторинга за пациентами с БЛНПГ позволит не только оптимизировать момент вмешательства, но и предотвратит развитие необратимых изменения миокарда. Кроме того, создана технология одновременного анализа трехмерных карт активации и фиброза ЛЖ, применение которой позволит создавать «дорожную карту» для проведения СРТ и повысить эффективность применения этой методики.

Полученные в работе результаты направлены на совершенствование критериев отбора больных для проведения СРТ. Определены факторы, позволяющие ожидать неблагоприятные события в этой группе больных, что важно для практического здравоохранения, поскольку они позволяют повысить эффективность оказания медицинской помощи таким больным, что может способствовать сокращению сроков временной нетрудоспособности и экономических затрат.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Римской Е.М. базируется на чётко сформулированной цели и поставленных задачах, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа. Количество включённых в

исследование пациентов достаточно для получения статистически достоверных результатов.

Полученные результаты объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Выводы и практические рекомендации базируются на полученных результатах и способствуют решению поставленных задач.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Е.М. Римской написана по традиционному плану, состоит из введения, четырёх глав (обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка использованной литературы.

Диссертационная работа изложена на 267 страницах печатного текста, проиллюстрирована 68 рисунками и 25 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы описания собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. В список использованной литературы вошли 241 источников, из которых 21 - отечественные и 220 зарубежные. Основная масса источников опубликована в ведущих периодических изданиях с высокими индексами цитирования.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования, описывает цель работы, формулирует в соответствии с ней задачи. Обзор литературы содержит актуальную информацию о текущем состоянии изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» детально описаны критерии включения и исключения, подробно освещён и иллюстрирован наглядными схемами дизайн исследования. Представлены использованные клинико-инструментальные обследования больных. Отражены использованные методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты исследования» последовательно и подробно представлены полученные в ходе исследования данные, приведены результаты статистических расчётов. Обращают на себя внимание информативность и высокое качество табличного и графического иллюстративного материала.

В главе «Обсуждение результатов исследования» подробно анализируются полученные результаты, проводится сопоставление полученных данных с результатами российских и зарубежных исследований по изучаемой тематике.

В заключении работы автор обобщает наиболее существенные результаты, полученные на различных этапах выполнения работы.

Выводы и практические рекомендации лаконично сформулированы, аргументированы и обоснованы полученными результатами, закономерно следуют из представленного материала и полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из которых 12 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации журналах, 13 статей, индексируемых в базе данных российского индекса научного цитирования (РИНЦ). 2 статьи опубликованы в зарубежном журнале с квартилем Q1. Автореферат и научные публикации в полной мере отражают содержание диссертации. Тематика полностью соответствуют заявленным специальностям 3.1.20. – Кардиология и 3.1.25 – Лучевая диагностика

Рекомендации по использованию результатов и выводы работы

Диссертационное исследование Римской Е.М. оставляет, в целом, благоприятное впечатление и вносит значительный вклад в изучение механизмов развития сердечной дисфункции у пациентов с БЛНПГ, что

позволит усовершенствовать оказание медицинской помощи этой категории больных.

Результаты работы можно широко использовать в практической работе кардиологических отделений, учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре, аспирантуре и циклах прессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей кардиологов.

Принципиальных замечаний по содержанию и структуре диссертационного исследования нет.

Заключение

Диссертационная работа Римской Елены Михайловны на тему «Блокада левой ножки пучка Гиса в формировании сердечной дисфункции и возможность ее коррекции в условиях сердечной ресинхронизирующей терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.25. Лучевая диагностика является самостоятельной, полноценной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной проблемы, а именно блокада левой ножки пучка Гиса способствует развитию сердечной дисфункции за счет электрической и механической диссинхронии, причем наличие фиброза миокарда не является обязательным условием для формирования данного нарушения. Работа доказывает возможность обратимости индуцированной блокадой дисфункции при использовании сердечной ресинхронизирующей терапии и уточняет критерии отбора пациентов для наилучшего прогноза лечения, что имеет важное значение для кардиологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Римской Елены Михайловны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Римская Елена Михайловна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Заведующий кафедрой кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),

д.м.н., профессор Андреев Денис Анатольевич

Подпись д.м.н., профессора Андреева Дениса Анатольевича заверяю:

Ученый секретарь Университета
д.м.н., профессор Воскресенская Ольга Николаевна

«30» октября 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 Тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru