ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, Довганя Олександра Михайловича на дисертацію Волкова Дмитра Євгеновича «Шляхи оптимізації постійної електрокардіостимуляції», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01 при ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Актуальність теми. ЕКС є методом інвазійної кардіології, що застосовується, головним чином, при лікуванні брадіаритмій на фоні слабкості синусового вузла та окремих видах блокад провідної системи серця. В останні роки перелік показань до кардіостимуляції розширило впровадження КРТ, яка показана в багатьох випадках прогресуючої СН при неефективності медикаментозної терапії. Завдяки створенню спеціалізованих центрів ці методики активно застосовуються в розвинених країнах у багатьох хворих кардіологічного профілю, і Україна не є виключенням. На цей час технологічне оснащення та сучасне комп'ютерне забезпечення медичних центрів дозволяє здійснити процедуру навіть у складних клінічних випадках у хворих з важким вихідним станом та здійснювати постійний, у т.ч. дистанційний контроль серцевої діяльності у нових умовах функціонування.

Але, незважаючи на тривалу історії вивчення цієї технології залишається багато невирішених питань, які безпосередньо впливають на результати лікування. Частота ускладнень імплантації водіїв ритму сягає 35%, невдалої імплантації 10%, а відсутності відповіді на лікування – 42%. Причинами цих наслідків є чисельні проблеми, пов'язані не тільки з особливостями процедури імплантації та наступного електрофізіологічного лікування, але й з індивідуальними особливостями пацієнта, його основної та супутньої патології, яка призводить до ремоделювання серця.

На цей час відомі результати багатьох досліджень з різним ступенем доказовості, присвячених поліпшенню безпосередніх та віддалених результатів ЕКС та КРТ, і кількість цих досліджень збільшується.

Отже, все, наведено вище, підтверджує актуальність обраної теми.

Мета дослідження: поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих з порушеннями ритму та провідності серця шляхом удосконалення технології імплантації та режимів електрокардіостимуляції і кардіоресинхронізуючої терапії.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація є фрагментом НДР ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України»«Розробити та удосконалити хірургічні та медикаментозні методи корекції ХСН у хворих з постійною електричною стимуляцією серця» (номер держреєстрації 0119U002467), в якій автор є відповідальним виконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Автором отримано нові результати, які стосуються, як хірургічного, так і електрофізіологічного

аспектів наукової проблеми, яка вирішена автором. За результатами рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження дисертантом виконано упорядкування варіантів анатомії венозної системи та камер серця, які є причиною технічних труднощів під час доступу. При цьому визначено їх значимість у розвитку ускладнень під час операції та у ранньому післяопераційному періоді, запропоновано шляхи вирішення технічних проблем.

В дослідженні автором представлено науково обгрунтований підхід щодо вибору оптимального місця розташування ПШ електроду для ЕКС. При цьому встановлено, що найбільше скорочення тривалості стимульованого комплексу QRS та краща динаміка клінічних показників досягається при позиціонуванні ПШ електрода в найбільш тонкій ділянці МШП, яка частіше розташована на межі її середньої та нижньої частини. При патоморфологічному дослідженні МШП автором отримано дані щодо варіабельності індивідуальних значень товщини стінки ПШ та МШП на різних рівнях, що створює підставу для проведення інтраопераційного картування ПШ з короткочасною стимуляцією в ділянці МШП для визначення місця стимуляції з найбільш вузьким комплексом QRS та/або за морфологією найбільш близькою до власної.

На підставі аналізу та упорядкування даних щодо анатомічних варіантів КС, які пов'язані з фенотипічними індивідуальними особливостями та з прогресуванням систолічної дисфункції ЛШ, і є причиною технічних труднощів під час проведення електродів для КРТ, автором запропоновано технологічно обґрунтовані індівідуальні підходи для подолання труднощів на всіх етапах імплантації електродів для КРТ.

Доведено ефективність КРТ з ендо-ЛШ стимуляцію та проведенням ЛШ електрода через МШП, а також визначено шляхи реалізації ефектів ендо-ЛШ стимуляції та можливі ускладнюючі фактори,

Дисертантом розроблено та реалізовано нові алгоритми вибору режимів ЕКС, які дозволяють зменшити відсоток ПШ стимуляції, покращити клінічні результати та збільшити тривалість роботи батареї ЕКС.

Встановлено залежність результатів лікування від вихідних показників кровообігу та функцій серця, зокрема, від вихідної тривалості комплексу QRS, тривалості інтервалу QTc та ФК ХСН за NYHA.

Практичне значення результатів дослідження. В процесі виконання роботи створено та впроваджено декілька діагностичних, технічних та програмних удосконалень інтервенційного лікування з використанням пристроїв, які було імплантовано. Впровадження теоретичних розробок у клінічну практику дозволило збільшити кількість хворих з поліпшенням клінічного стану від 23,7% до 41,9%, а частоту летальних випадків протягом періоду спостереження зменшити з 9,9% до 4,5%.

Пропозиції автора впроваджено в практику роботи спеціалізованих центрів та захищено патентами України, у тому числі: спосіб діагностики внутрішньошлуночкової ДС серця у хворих ХСН з супутнім цукровим діабетом (Патент України на корисну модель № 82190); спосіб відбору пацієнтів для КРТ в секвенціальному двокамерному режимі (Патент України на корисну модель № 36709); спосіб визначення локалізації венозного доступу при імплантації ЕКС

(Патент України на корисну модель № 38033); спосіб ЕКС (Патент України на корисну модель № 9109), спосіб імплантації електрода в МШП (Патент України на корисну модель № 36742) та спосіб імплантації ПШ електрода (Патент України на корисну модель № 131610); стилет для імплантації ендокардіальних електродів (Патент України на корисну модель № 37646); спосіб визначення оптимальної АВЗ у пацієнтів з ЕКС (Патент України на корисну модель № 36708); спосіб динамічного автоматичного корегування АВЗ КРТ (Патент України на корисну модель № 131936). Перспективним методом є «Methodandsystemforprocessingofmedicalimagesforgeneratingofprognosisofcardiacfunction (PatentUS 10,631,811 B2, UnitedStatesPatent), захищений патентом США.Крім цього розроблено та впроваджено програму для прямого ефективного порівнянняінформації ЕКС під час повторних візитів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Обгрунтованість та достовірність отриманих під час дослідження результатів підтверджується наступним:

– достатня кількість особистих спостережень (798 хворих) та патологоанатомічних досліджень (64 випадки);

– розподіл хворих на групи відповідає завданням дослідження;

– інформативність та повторюваність методів дослідження:загально-клінічного електрофізіологічного, рентгенологічного та ультразвукових;

– достовірність отриманих результатів підтверджена відповідними методами статистичного аналізу;

– отримані результати не мають протиріч з результатами інших досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертації представлено 59 публікацій, у тому числі 26 статей у фахових наукових виданнях України (1- Scopus, 12 – включено до інших міжнародних наукометричних баз), їх кількість відповідає вимогам, 2 статті – у нефахових виданнях, 21 - у вигляді тез. Отримано 9 патентів України на корисну модель та 1 патент США, що безпосередньо пов'язані з темою дисертації.

Аналіз основного змісту роботи. Дисертацію викладено на 360 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує посилання (кирилицею, латиницею) та додатків. Роботу проілюстровано 41 таблицею, 133 рисунками.

Огляд літератури (розділ 1) засновано на аналізі 346 посилань. У п'яті підрозділах послідовно аналізуються найбільш важливі аспекти кардіостимуляції – розповсюдженість аритмій та ХСН, показання та методи ЕКС, КРТ для профілактики та лікування ХСН, ускладнення імплантацій та сучасний стан кардіостимуляції в Україні. У резюме до розділу підсумовано основні здобутки та невирішені питання, які підтверджують актуальність обраної теми.

Розділ 2 містить опис контингенту хворих, що увійшли у дослідження, методи їх хірургічного та медикаментозного лікування, методи дослідження хворих та статистичної обробки результатів дослідження. На початку розділу

наведено розподіл хворих на групи та дизайн дослідження, які відповідають завданням дослідження. Викладання матеріалу традиційне, наведено ілюстративний матеріал, що стосується методів лікування та обстеження хворих.

У ***3 розділі*** наведено результати вивчення анатомії вен доступу та камер серця, що мають значення при імплантації ЕКС. Його зміст дає відповідь на перші 4 завдання дослідження. Встановлено, що варіанти анатомії вен доступу виявляються у 61,7% пацієнтів, серед яких до складних віднесено зменшення просвіту вени, наявність виразних вигинів, клапанів, змінений кут впадіння та сполучення двох і більше варіантів. При повторних втручаннях додавались наявність стенозів та спазм вен доступу. Встановлено, що кількість ускладнень після операцій в умовах «складної» анатомії була достовірно більшою 19,2%, ніж при нормальній анатомії (7,2%). Виявлені анатомічні варіанти, впорядковано та запропоновано технічні прийоми, а також удосконалений інструментарій. Це дозволило збільшити успішність венозного доступу з 74,1% до 91,8%. В окремому підрозділі за допомогою анатомічних та клінічних досліджень доведено, що ефективною альтернативою верхівковій імплантації електродів є МШП в найбільш тонкій області. У більшості пацієнтів це місце знаходиться на межі її середньої та нижньої третини. Для збільшення точності позиціонування запропоновані удосконалення імплантації електроду в МШП, які дозволили до операції визначити зону інтересу за допомогою ЕхоКГ та підчас імплантації сформувати стилет необхідної кривизни і розміру для позиціонування в задану зону. Додаткова інтраопераційна верифікація за допомогою ЕКГ картування дозволила визначити найбільш оптимальне місце для імплантації ПШ електроду

Розділ 4 присвячено процедурі імплантації електродів для КРТ, що відповідає 5-7 завданням дослідження. Частота складних варіантів анатомії коронарного синусу сягала 77%. Ці варіанти анатомії визнано причиною пролонгації оперативного втручання процедурних ускладнень. Для упорядкування дій під час «складних» імплантацій була розроблена принципова схема вирішення проблем під час доступу до КС, просування по КС та позиціонування ЛШ електроду, що дозволило успішно канюлювати КС майже в 90% випадків, що відповідає результатам експертних центрів. Окрема серія досліджень присвячена вивченню ефективності альтернативних методів імплантації –ендокардіальної ЛШ стимуляції, особливо трансвенозно з проведенням ЛШ електрода шляхом пункції МШП. Результати дослідження свідчать, що ендокардіальна стимуляція технічно можлива в більшості випадків і більш фізіологічна, ніж епікардіальна стимуляція.

Розділ 5 присвячено електрофізіологічному аспекту лікування та його результатам. За змістом відповідає на 8 та 9 завдання. Основним набутком цієї частини дослідження вважаю спосіб, який включає автоматичний підбір АВЗ електричної стимуляції ЛШ та автоматичне переключення між уніЛШ та бівентрикулярним режимами трикамерних ЕКС за рахунок реєстрації та аналізу сигналу ПШ, а також використання передсердного каналу ЕКС в якості третього місця шлуночкової стимуляції, частіше з використанням системи для СПГ. Це дозволяло здійснити трифокальну стимуляцію шлуночків з використанням DVI(R) режиму (Гіс-оптимізована КРТ). Окремі дослідження присвячено

оновленню систем шляхом імплантації додаткових електродів та більш функціональних пристроїв та вивченню вихідного стану серцево-судинної системи. Отримані результати були узагальнені у вигляді алгоритму вибору методу постійної ЕКС. Впровадження розроблених автором удосконалень та нововведень вплинуло на зменшення летальності з 9,9% до 4,5% (p=0,038), а також на збільшення частки хворих з поліпшенням клінічного стану зі зменшенням ФК СН за NYHA з 41,9% до 23,7% (p<0,001).

Розділ ***аналіз та узагальнення отриманих результатів*** містить стислий зміст дослідження з порівнянням з результатами, що були отримані в дослідженнях інших авторів.Порівняльний аналіз свідчить про перспективність підходу автора до проблеми, яка досліджувалася. Результатом цього аналізу є висновки та практичні рекомендації, які цілком відповідають завданням та отриманим під час досліджень результатам.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації. Дисертаційна робота побудована й оформлена відповідно до чинних рекомендацій та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. і складається з усіх необхідних розділів. Отримані висновки відповідають поставленим завданням, використані методики дослідження сучасні та забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення і структура дисертації й автореферату відповідають основним вимогам. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає, проте в процесі ознайомлення виникли запитання:

1. Ви стверджуєте, що постановка ендокардіального електрода в лівий шлуночок є більш фізіологічною опцією в порівнянні з нашиванням епікардіального. В чому саме полягає фізіологічність такого способу, якими об'єктивними параметрами ви можете це підтвердити?
2. Чи спостерігали ви у пацієнтів з імплантованими ендокардіальними електродами в лівий шлуночок тромбоемболічні ускладнення? У таких хворих ви назначаєте антикоагулянтну терапію після операції?
3. В своїй роботі ви не приділили увагу проблемі екстракції електродів у віддалені терміни після імплантації ЕКС. Ви їх проводили? Якщо проводили, то що ви можете коротко сказати по цій проблемі.

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертація Волкова Дмитра Євгеновича «Шляхи оптимізації постійної електрокардіостимуляції» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною особисто здобувачем та містить теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуальної наукової проблеми – оптимізації процедури імплантації пристроїв для ЕКС та КРТ. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових виданнях і пройшли належну апробацію.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01.

За актуальністю, рівнем наукової новизни та практичним значенням дисертація відповідає п. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова КМ України № 567 від 24.07.2013 із змінами), які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Головний науковий співробітник відділу
біотканинної реконструктивної хірургії
ДУ «Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії
МОЗ України», д.мед.н., с.н. с. О.М. Довгань

Підпис д.мед.н. Довганя О.М.
засвідчую, вчений секретар, к.мед.н. В.А.Ханенова

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР ДИТЯЧОЇ КАРДІОЛОГІЇ ТА КАРДІОХІРУРГІЇ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ" Ідентифікаційний код 26385055 №1