

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30  
e-mail: fmcrc@almazovcentre.ru  
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

21.02.2024 № 02-05-1911/24

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель генерального директора  
по научной работе Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации доктор  
наук, профессор,



А.О. Конради

« 21.02.2024 » г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Зотова Александра Сергеевича на тему: «Современные подходы хирургического лечения пациентов с фибрилляцией предсердий», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

#### Актуальность темы выполненной работы

Фибрилляция предсердий в современной клинической практике является наиболее распространенной аритмией с частотой в пределах 6% среди лиц старше 65 лет и ассоциирована с повышенным риском смерти, прогрессированием сердечной недостаточности и развитием кардиогенных тромбоэмболий. В многочисленных работах было продемонстрировано, что неклапанная фибрилляция предсердий является фактором риска ишемического инсульта. Также в проведенных исследованиях было отмечено,

что фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность достаточно часто диагностируются совместно, и вследствие общности патогенеза одно заболевание способствует развитию и прогрессированию другого. Подобная комбинация заболеваний, значимо влияет на прогноз и приводит к увеличению количества незапланированных госпитализаций и летальности от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на достигнутый прогресс в области лечения аритмии, фибрилляция предсердий остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности и инвалидизации населения. Можно смело сказать, что актуальность данной проблемы обусловлена распространенностью аритмии, неуклонным ростом заболеваемости и теми экономическими затратами, которые оказывает заболеваемость на любую систему здравоохранения в мире. Ни у кого не вызывают сомнения значимые успехи в области эндокардиальной аритмологии при пароксизмальной форме аритмии. Однако результаты лечения у больных с персистирующими формами остаются неудовлетворительными. Внедрение в практику торакоскопической аблации позволило увеличить свободу от фибрилляции предсердий при персистирующих формах, вместе с тем частота рецидивов в отдаленном периоде остается по-прежнему высокой.

Кроме того, следует понимать, что пациенты с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью – это отдельный раздел клинической аритмологии, на которых нельзя экстраполировать результаты лечения, полученные в общей выборке. Катетерная аблация показала преимущество над медикаментозной терапией при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, однако в мировой литературе исследований, посвященных результатам минимально инвазивной аблации в этой когорте больных, практически нет, а из доступного количества работ большая часть проведена с применением не ирригационной аблации.

Также следует отметить, что фибрилляция предсердий достаточно часто сочетается с другой патологией сердечно-сосудистой системы и является маркером неблагоприятного исхода. Однако частота проведения аблации при коронарном шунтировании не превышает 40%: большая часть

хирургов либо не выполняют аблацию, либо выполняют изоляцию только устьев легочных вен, отказываясь от более комплексных наборов аблационных поражений.

Подводя итог можно утверждать, что в настоящее время практически отсутствует информация о применении ирригационной методики при лечении больных в отдельных подгруппах: при персистирующих формах; при сердечной недостаточности как с сохранной сократимостью миокарда, так и при снижении фракции выброса левого желудочка. Не освещены вопросы, касающиеся безопасности минимально инвазивной аблации, не изучены процессы ремоделирования миокарда после проведенного хирургического лечения. Отсутствуют исследования, в которых были бы комплексно изучены факторы риска рецидива аритмии и неблагоприятных исходов. Не изучена биатриальная схема воздействия при проведении минимально инвазивной аблации. Отсутствует единый унифицированный подход при лечении фибрилляции предсердий у пациентов, направленных на коронарную реваскуляризацию.

Исходя из изложенного можно утверждать, что тема проведенного исследования, посвященная изучению хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных высокого риска, является актуальной для современной кардиологии, аритмологии и сердечно-сосудистой хирургии.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Выполненное исследование посвящено комплексному изучению роли ирригационной аблации в современной кардиохирургической практике. Научной новизной диссертационного исследования следует считать разработку стратегии хирургического лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, относящихся к группе высокого риска рецидивирования аритмии. С этой целью автор в первую очередь оценивает результат в общей выборке, проводя сравнительный анализ с группой больных, которым

выполнялась как катетерная радиочастотная абляция, так и криобаллонная абляция (подобного рода анализ проведен впервые). В работе впервые изучен профиль безопасности минимально инвазивной процедуры, причем сделано это с учетом систематической классификации, одобренной обществом торакальных хирургов. Вопрос безопасности торакоскопической абляции в целом, как и минимально инвазивной ирригационной абляции в частности, является краеугольным камнем и предметом дискуссий на конференциях любого уровня, поскольку некоторые авторы показывают уровень осложнений 0%, другие сообщают об уровне осложнений в пределах 23%. На основании проведенного анализа продемонстрировано, что по уровню «больших» и «жизнеугрожающих» осложнений статистически значимой разницы между группами не выявлено (3,0%, 2,7% и 1,6%, для групп минимально инвазивной абляции, катетерной радиочастотной абляции и криобаллонной абляции соответственно,  $p > 0,05$ ). Полученный результат демонстрирует, что по мере освоения методики и получения достаточного опыта оперирующей бригадой данный подход отвечает всем требованиям безопасности.

Следует отметить, что большая часть работ, изучающих результаты минимально инвазивных торакоскопических процедур, оценивает свободу от аритмии в отдаленном периоде и не освещает другие клинические аспекты. Данное клиническое исследование явилось исключением из общего списка, в работе продемонстрировано преимущество минимально инвазивного подхода над катетерными процедурами по целому ряду критериев: свобода от аритмии; развитие рецидива фибрилляции предсердий; частота повторных катетерных абляций; рецидив после повторной катетерной абляции; риск развития неблагоприятных событий (достижение комбинированной конечной точки); динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности и количество незапланированных госпитализаций в связи с прогрессированием сердечной недостаточности. В отдаленном периоде изучены процессы ремоделирования и продемонстрирован более выраженный регресс сердечной недостаточности (клинически, лабораторно и

по данным эхокардиографии) в хирургической группе. Проведенный внутригрупповой анализ данных эхокардиографии демонстрирует положительную динамику по большинству сравниваемых показателей. Наиболее значимые изменения обнаружены для показателей объема левого предсердия; фракции выброса левого желудочка; минутного объема кровообращения; а также для индексированного объема левого предсердия, относительной толщины стенок, конечно-систолического объема и индекса конечно-систолического объема левого желудочка. Таким образом, в диссертационном исследовании продемонстрировано, что восстановление синусового ритма привело к остановке процессов патологического ремоделирования миокарда. Подтверждением вышесказанного является значимое снижение уровня proBNP во время контрольного обследования в группе минимально инвазивной аблации: 602,8 (280,4; 971,2) и 224,2 (140,5; 350,0) пг/мл до и после оперативного лечения соответственно ( $p < 0,05$ ) и регресс симптомов сердечной недостаточности.

Представляет интерес раздел, посвящённый изучению факторов риска и прогнозированию послеоперационного периода. В данном исследовании автором проведены комплексные расчеты, касающиеся прогнозирования риска развития не только рецидива фибрилляции предсердий, но и риска неблагоприятных событий (то есть достижения комбинированной конечной точки) и прогнозирования свободы от аритмии. Автором выполнено разделение факторов на до- и послеоперационные, что было сделано впервые и безусловно имеет определенную научную новизну и практическую значимость. В результате проведенного анализа были подтверждены как известные уже, так и выявлены новые факторы например: определена значимость гипертрофии левого желудочка; наличие рецидивов на госпитальном этапе и в течение «слепого» периода; количество набранных баллов  $\geq 4,0$  при использовании алгоритма диагностики HFA-PEFF. На основании изучения безрецидивной выживаемости продемонстрированы достоверные различия в частоте наступления рецидива в зависимости от выраженности атриомегалии и клинической выраженности хронической

сердечной недостаточности. При проведении регрессионного анализа подтверждено, что вероятность развития рецидива аритмии выше у пациентов с исходно диагностированной хронической сердечной недостаточностью III функционального класса (отношение рисков 4,54; доверительный интервал 1,03–19,90;  $p=0,046$ ).

Следующей частью работы является оценка результатов аблации в отдельных подгруппах больных: у пациентов с сердечной недостаточностью и при персистирующих формах фибрилляции предсердий. В диссертационной работе продемонстрирован более низкий показатель свободы от фибрилляции предсердий в данных подгруппах, но во всех случаях дополнительно проведенная терапия улучшила результат лечения. Как результат, автором предложена биатриальная схема аблационных воздействий с целью дальнейшего направления больных на электрофизиологическую процедуру и катетерную аблацию и достижения схемы аблационных поражений известную как операция «лабиринт». В работе продемонстрирована безопасность биатриального воздействия и приемлемые результаты через 30,1 (9,8; 35,3) месяцев. Однако при проведении однофакторного анализа выявлено повышение риска развития типичного трепетания предсердий в послеоперационном периоде более чем в 7 раз (относительный риск 7,03; доверительный интервал 1,34–36,79;  $p=0,007$ ). При изучении безрецидивной выживаемости также подтвержден более высокий риск развития типичного трепетания предсердий.

Следует отметить, что в представленной работе для диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса впервые применен алгоритм диагностики HFA-PEFF Score и впервые изучена возможность применения метода кардиопульмонального тестирования у больных с фибрилляцией предсердий. Продемонстрировано, что пиковое потребление кислорода ( $VO_2$  пик), измеренное при проведении кардиопульмонального тестирования, снижается при повышении уровня proBNP и при легочной гипертензии.

В заключительной части автор анализирует результаты лечения фибрилляции предсердий у пациентов, направленных на коронарное шунтирование. Разработан и внедрен метод радиочастотной абляции по схеме “коробочка” («box lesion») и продемонстрирована возможность использования методики без искусственного кровообращения.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов исследования**

Научно-практическая значимость работы заключается в разработке стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий, относящихся к группе высокого риска в отношении рецидивирования аритмии. На основании тщательно проведенного анализа продемонстрирован неудовлетворительный результат у больных с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий, у пациентов с систолической дисфункцией и при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. В данных подгруппах для улучшения результатов лечения предложено проведение биатриальной схемы абляционных поражений. Проведенный анализ выявил, что биатриальное воздействие значительно увеличивает риск развития типичного трепетания предсердий, поэтому автором рекомендовано отказаться от выжидательной тактики и направлять данную когорту больных на последующее электрофизиологическое исследование и катетерную абляцию с целью выполнения полноценной операции «лабиринт».

В диссертационном исследовании доказана безопасность минимально-инвазивной ирригационной абляции как в общей выборке, так и в подгруппах больных, также продемонстрировано отсутствие периоперационного риска при биатриальном воздействии.

В выполненной работе с целью диагностики сердечной недостаточности продемонстрирована возможность применения алгоритма HFA-PEFF score. Доказана эффективность метода кардиопульмонального тестирования в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у

пациентов с фибрилляцией предсердий с чувствительностью 85% и специфичностью 51%. Методика может быть рекомендована при применении алгоритма диагностики (HFA-PEFF), рекомендованного ассоциацией сердечной недостаточности (HFA) Европейского общества кардиологов (ESC), особенно в случаях промежуточного риска.

На основании комплексного изучения предикторов риска рецидива аритмии и развития неблагоприятных событий доказана необходимость длительного послеоперационного мониторинга больных при наличии факторов риска и проведения дополнительной терапии, поскольку это позволяет увеличить свободу от аритмии в отдаленном периоде. Разработанная и внедренная модифицированная методика аблации позволяет выполнить схему «коробочка» вне зависимости от способа проведения операции. Результаты исследования могут быть рекомендованы к широкому внедрению в повседневную клиническую практику отделений кардиохирургии, аритмологии и кардиологии. Практические рекомендации, выработанные в ходе проведения исследования, могут быть использованы специалистами в области сердечно-сосудистой хирургии, а также для подготовки студентов и ординаторов.

### **Степень личного участия автора в получении результатов исследования**

Автором разработана и внедрена в практическое здравоохранение стратегия лечения больных с фибрилляцией предсердий, относящихся к группе высокого риска рецидивирования аритмии, разработан и внедрен модифицированный метод аблации при проведении операции аортокоронарного шунтирования, впервые применен модифицированный метод аблации при проведении аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и из минидоступа. Под руководством и при непосредственном участии автора выполнены первые операции торакоскопической аблации в ФНКЦ ФМБА, впервые выполнил



симультанную операцию – торакоскопическая абляция с атипичной резекцией легкого. При непосредственном участии автора была разработана технология «торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия», внедрен метод биатриального воздействия при проведении минимально инвазивной ирригационной абляции. Автор обосновал и применил метод нагрузочного кардиопульмонального тестирования с целью диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.

Под руководством и при участии автора были прооперированы все больные хирургической группы. Автор непосредственно участвовал в до- и послеоперационном ведении больных (проведение консилиумов, предоперационное обследование, курация в отделении реанимации и интенсивной терапии, послеоперационное лечение), проводил оценку результатов лечения в отдаленном периоде. Автором выполнены статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России одними из первых в Российской Федерации внедрили метод гибридной абляции как совместно запланированную процедуру.

### **Достоверность полученных результатов**

Работа выполнена на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в различных условиях. Достоверность результатов, полученных в диссертационном исследовании, подтверждается достаточным, тщательно проанализированным, клиническим материалом (общий объем выборки составил 736 пациентов) и комплексным характером проведенного исследования. Количество включенных в исследование больных следует признать достаточным для проведения статистического анализа, а используемые методы статистического анализа соответствуют принципам доказательной медицины.

Объемы до- и послеоперационного обследования соответствуют современным рекомендациям. Период наблюдения в группе минимально

инвазивной аблации составил 28,6 (10,0; 35,6) месяцев, в группе больных, направленных на коронарное шунтирование и радиочастотную аблацию – 28,0 (13,0; 36,3) месяцев. Работа содержит достаточный иллюстрированный материал, полученный при проведении обследования пациентов, оперативных вмешательствах и в послеоперационном периоде. Научная часть работы подробно иллюстрирована схемами, графиками и множеством комплексных таблиц, которые в полной мере отражают изучаемые вопросы.

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными и отвечают целям и задачам, поставленным в работе. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой завершённый научно-квалификационный труд.

Основные положения диссертации, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, прошли апробацию на международных конференциях и съездах, а также путём публикации в ВАК-рецензируемых и SCOPUS-рецензируемых журналах. Многие ключевые положения работы отражены в руководстве по торакоскопической хирургии фибрилляции предсердий, данное руководство можно использовать для внедрения технологий, предлагаемых автором на других клинических базах.

### **Соответствие результатов исследования паспорту научной специальности диссертации**

Содержание диссертационной работы Зотова Александра Сергеевича «Современные подходы хирургического лечения пациентов с фибрилляцией предсердий» соответствует специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, указанной на титульном листе.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты работы используются в повседневной лечебно-диагностической практике и учебном процессе в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Полученные данные целесообразно рекомендовать к использованию в кардиохирургических стационарах страны, занимающихся лечением больных с фибрилляцией предсердий. Материалы исследования могут использоваться в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-слушателей по профилю сердечно-сосудистая хирургия.

По результатам проведенного исследования опубликовано 20 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов кандидатских и докторских диссертаций, 2 патента, 1 руководство (ISBN 978-5-00147-234-6), зарегистрировано 1 клиническое исследование (ID: NCT05708027), доложено 10 докладов на международных конференциях различного уровня. Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, по оформлению замечаний нет.

Диссертация А.С. Зотова написана хорошим научным языком и имеет структурную и логическую последовательность в изложении материала. Имеющиеся единичные стилистические ошибки и опечатки не снижают ее значимость. Работа изложена на 320 страницах текста, содержит 108 таблиц и 105 рисунков.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по представленному исследованию нет. Вместе с тем, к диссертанту есть несколько вопросов в порядке научной дискуссии в ходе защиты:

1. Насколько обоснованным было проводить оценку результатов сравнения торакоскопической методики абляции и эндоваскулярной, имея в первом случае большинство пациентов с непароксизмальной

- формой ФП отличной от второго случая с пароксизмальной формой ФП?
2. По завершению минимально инвазивной аблации осуществляли подтверждение блока проведения. Как часто отмечались случаи отсутствия блока проведения и какие были дальнейшие действия?
  3. При распределении пациентов с ИБС и ФП на группы, на основании каких критериев Вы не выполняли процедуру РЧА одновременно с АКШ?
  4. По нашему мнению, термин «ablatio» следует писать, как аблация!

### **Заключение**

Диссертационная работа Зотова Александра Сергеевича «Современные подходы хирургического лечения пациентов с фибрилляцией предсердий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научно-практическая проблема – разработана стратегия хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий, относящихся к группе высокого риска рецидивирования аритмии. Масштаб сформулированных научных положений и результатов позволяет характеризовать данную работу как научное достижение в кардиохирургии.

Актуальность темы, объём клинического материала, новизна полученных результатов соответствуют п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Зотов А.С. заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры сердечно –  
сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(протокол № 7 от 21 февраля 2024г)

Главный научный сотрудник  
научно-исследовательского отдела  
кардиоторакальной хирургии,  
заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии  
Института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор

М.Л. Гордеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.  
тел. 8 (812) 702-37-30  
E-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гордеева Михаила  
Леонидовича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



  
А.О. Недошивин