

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, руководителя отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ Давтяна Карапета Воваевича на диссертационную работу Зотова Александра Сергеевича «Современные подходы хирургического лечения пациентов с фибрилляцией предсердий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15 – Сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы выполненной работы

Фибрилляция предсердий – самое частое нарушение сердечного ритма, её распространенность среди взрослого населения составляет 1-2% в общей популяции и удваивается с каждым десятилетием, достигая 9% в возрасте старше 80 лет. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, фибрилляция предсердий остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности, заболеваемости и инвалидизации населения.

Доказано, что прогрессирующее течение аритмии приводит к развитию сердечной недостаточности, тем самым приводя к ухудшению качества жизни больных. С другой стороны, сердечная недостаточность, имея схожие причины и механизмы развития, достаточно часто приводит к развитию аритмии. Как следствие, фибрилляцию предсердий и сердечную недостаточность достаточно часто диагностируют совместно, и одно заболевание влияет на развитие другого. Подобная комбинация заболеваний может увеличивать риск инсульта, количество незапланированных госпитализаций и летальность от всех сердечно-сосудистых причин. В многочисленных исследованиях уже было продемонстрировано, что фибрилляция предсердий является независимым предиктором смерти пациентов.

Также необходимо отметить, что фибрилляция предсердий приводит к увеличению количества тромбоэмболических осложнений. В многочисленных работах было продемонстрировано, что риск развития инсульта увеличивается в 5 раз, инсульты, развивающиеся на фоне аритмии, протекают, как правило, тяжелее, и пациенты имеют неудовлетворительный прогноз.

Кроме того, фибрилляция предсердий достаточно часто сочетается с другой патологией сердечно-сосудистой системы и является маркером

неблагоприятного исхода. Несколько ранее проведенных исследований продемонстрировали снижение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, у которых не проводилось хирургическое лечение аритмии. Согласно другим данным, наличие предоперационной фибрилляции предсердий среди пациентов, перенесших изолированную операцию аортокоронарного шунтирования, было связано со значительно более высокими показателями послеоперационных осложнений и худшим прогнозом.

Таким образом фибрилляция предсердий является социально значимой проблемой современного здравоохранения и приводит к серьезным медицинским, материальным и финансовым затратам. Своевременная диагностика и лечение больных с фибрилляцией предсердий являются актуальными задачами современной медицины и во многом определяют перспективы дальнейшего развития кардиохирургии и кардиологии. Общепринятой тактикой при лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий является эндокардиальная абляция, однако результаты катетерных методов лечения нельзя назвать оптимальными у пациентов с персистирующими формами аритмии и у больных с сердечной недостаточностью.

Внедрение в практику минимально инвазивной торакоскопической радиочастотной абляции позволило улучшить результаты лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. Вместе с тем, в настоящее время в отечественной литературе крайне мало работ, посвященных ирригационной минимально инвазивной абляции: не изучены непосредственные и отдаленные результаты и результаты лечения в отдельных подгруппах больных; практически не освещены вопросы, касающиеся безопасности метода; отсутствуют исследования, в которых были бы комплексно изучены предикторы рецидива аритмии и неблагоприятных исходов. Кроме того, представляет интерес проведение биатриального воздействия при проведении минимально инвазивной абляции как наиболее приемлемой схемы для последующего эндокардиального воздействия, достигая таким образом гибридного лечения. Следует отметить сложность диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных с фибрилляцией предсердий. Поэтому изучение метода кардиопульмонального тестирования в данной когорте больных заслуживает отдельного внимания.

Исходя из изложенного, диссертационная работа А.С. Зотова, посвященная комплексному изучению проблемы хирургического лечения

фибрилляции предсердий, в том числе у больных из группы высокого риска, в отношении рецидивирования аритмии, является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование посвящено изучению результатов ирригационной абляции. Работа основана на изучении результатов лечения 736 больных (504 – с изолированной формой фибрилляции предсердий и 189 – с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий). С целью изучения результатов минимально инвазивной абляции проведен сравнительный анализ как с больными, которым выполнялась катетерная радиочастотная абляция, так и с группой больных, которым выполнялась криобаллонная абляция. Следует отметить, что длительность послеоперационного наблюдения в выполненном исследовании составила более 2-х лет (для торакоскопической группы).

Во второй части работы изучаются результаты ирригационной абляции при проведении операции аортокоронарного шунтирования. Автором предложен оригинальный подход, который позволяет выполнить абляционное воздействие по схеме «коробочка» (box lesion) без проведения атриотомии, а также на работающем сердце и даже из минидоступа.

Кроме того, в исследование включено 43 больных с фибрилляцией предсердий, которым хирургическое лечение не проводилось, но пациентам был выполнен кардиопульмональный тест с целью диагностики сердечной недостаточности на фоне нормальной фракции выброса левого желудочка.

Объёмы до- и послеоперационного обследования соответствуют современным рекомендациям. Количество включённых в исследование больных следует признать достаточным для проведения статистического анализа, а используемые методы статистического анализа соответствуют принципам доказательной медицины. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, следует признать обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование посвящено изучению роли ирригационной абляции в современной кардиохирургической практике. Вопросы, касающиеся безопасности минимально инвазивного подхода, до сих пор остаются областью активных дискуссий на конференциях различного уровня,

поскольку опубликованные ранее данные об уровне осложнений варьируют в широких пределах (от 3,2% до 23%). В данном исследовании впервые проанализированы частота и структура осложнений после минимально инвазивной ирригационной абляции согласно «систематической классификации заболеваемости и смертности в торакальной хирургии», одобренной обществом торакальных хирургов. Общий уровень жизнеугрожающих осложнений составил 2,4%, летальность – 0,6%. На основании полученных результатов также продемонстрирована безопасность ирригационной абляции у больных с сердечной недостаточностью, в том числе и при снижении фракции выброса левого желудочка.

Проведенное исследование продемонстрировало преимущество минимально инвазивной абляции над эндокардиальными методиками в отдаленном периоде. Свобода от фибрилляции предсердий с учетом однократной процедуры через 28,6 месяцев составила 77,2%, а с учетом дополнительно проведенной терапии – 88,0%. В группе минимально инвазивной абляции продемонстрирован более выраженный регресс сердечной недостаточности (клинически, лабораторно и по данным эхокардиографии) и меньшая частота незапланированных госпитализаций в связи с прогрессированием сердечной недостаточности.

Следует отметить, что в диссертационной работе впервые применен алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (HFA-PEFF) у пациентов с фибрилляцией предсердий, рекомендованный ассоциацией сердечной недостаточности (HFA) Европейского общества кардиологов (ESC) и впервые изучен метод кардиопульмонального тестирования у больных с фибрилляцией предсердий. Результаты исследования продемонстрировали, что минимально инвазивная эпикардиальная абляция является эффективным методом лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью как с сохранной, так и со сниженной сократительной способностью миокарда левого желудочка. Хирургическое лечение позволяет в большинстве случаев добиться восстановления синусового ритма и остановить процессы патологического ремоделирования сердца.

На основании полученных данных продемонстрирована безопасность и эффективность биатриального воздействия как наиболее приемлемой схемы для проведения гибридного лечения.

Представляет интерес модифицированный вариант абляции при проведении операции аортокоронарного шунтирования. Подобный подход позволяет выполнять абляционное воздействие по схеме «коробочка» (box

lesion) на работающем сердце, и впервые была продемонстрирована возможность выполнения абляции при проведении реваскуляризации из мнидоступа.

Изложенное дает все основания высоко оценить научную новизну рецензируемого диссертационного исследования. Результаты работы подтверждены современными статистическими методами обработки данных. Представленный акт проверки первичной документации подтверждает достоверность сведений, продемонстрированных в диссертационном исследовании. 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.

Научно-практическая значимость полученных результатов исследования

Разработанная автором стратегия хирургического лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, относящихся к группе высокого риска рецидивирования аритмии, используется в повседневной лечебно-диагностической практике и учебном процессе в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Автором впервые в стране изучены диагностические возможности и ценность метода кардиопульмонального тестирования именно у пациентов с фибрилляцией предсердий. Продемонстрировано, что применение метода нагрузочного кардиопульмонального тестирования у пациентов с фибрилляцией предсердий с сохранной фракцией выброса, особенно в случаях промежуточного риска при градации по алгоритму HFA-PEFF, позволяет достоверно подтвердить или исключить диагноз сердечной недостаточности. На основании полученных результатов можно сделать заключение, что методика может использоваться при применении алгоритма диагностики, рекомендованного ассоциацией сердечной недостаточности (HFA) Европейского общества кардиологов (ESC).

Проведенное исследование позволило определить факторы риска развития рецидива фибрилляции предсердий и продемонстрировало, что больные с факторами риска нуждаются в длительном послеоперационном мониторинге и при необходимости в проведении дополнительной терапии, направленной на восстановление синусового ритма. Дополнительно проведенная терапия позволяет улучшить результат лечения и добиться свободы от аритмии на уровне 88% (в общей группе).

В диссертационной работе продемонстрированы приемлемые результаты ирригационной абляции по схеме «коробочка» («box lesion») у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью как с сохранной фракцией выброса, так и со снижением сократимости миокарда левого желудочка. Полученные данные позволяют сделать заключение о необходимости расширения показаний к проведению минимально инвазивной абляции.

Автор впервые продемонстрировал безопасность биатриальной схемы минимально инвазивной абляции. В исследовании показано, что пациентам с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий с сердечной недостаточностью с сохранной или сниженной фракцией выброса целесообразно выполнить биатриальную схему с последующим направлением пациентов на электрофизиологическое исследование и катетерную абляцию (гибридная процедура).

Описанный в работе модифицированный метод абляции при проведении операции аортокоронарного шунтирования широко применяется в повседневной практике в ФНКЦ ФМБА России. Подобный подход позволяет отказаться от проведения атриотомии и тем самым сократить время окклюзии аорты, длительность искусственного кровообращения или полностью отказаться от последнего, что особенно важно у пациентов высокого периоперационного риска. Модифицированный метод может быть рекомендован к более широкому применению.

Таким образом, большое **практическое значение** работы не вызывает сомнений. Практические рекомендации, выработанные в результате проведённой работы, могут быть использованы в работе отделений кардиохирургии, аритмологии и кардиологии.

Оценка содержания работы, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация А.С. Зотова написана в классическом стиле, состоит из введения, семи глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 352 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов. Работа изложена на 320 страницах текста, содержит 108 таблиц и 105 рисунков.

Во **введении** автор обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель и задачи исследования, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

Глава 1. «Обзор литературы». Подробнейшим образом освещено современное состояние проблемы хирургического лечения фибрилляции

предсердий. Глава написана хорошим литературным языком на основании большого количества публикаций. Литературный обзор показывает глубокое знание диссертантом состояния проблемы. Автор демонстрирует не только глубокое владение материалом, но и обосновывает необходимость дальнейших исследований, посвященных этой тематике.

Глава 2. «Материал и методы исследования». Во второй главе подробно представлены материалы и методы исследования, описана развернутая клиническая характеристика больных, и множество параметров периоперационного периода, которые подвергнуты анализу и статистической обработке. Диссертант описывает дизайн исследования и деление больных на группы, критерии включения больных в исследование и исключения. Дана подробная предоперационная характеристика больных с изолированной формой фибрилляции предсердий и больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

С целью изучения результатов минимально инвазивной абляции проводился сравнительный анализ с больными, направленными как на катетерную радиочастотную абляцию, так и на криобаллонную процедуру. Достоверность полученных результатов устанавливалась на основании надежных статистических критериев. В данной главе подробно с большим количеством иллюстрированного материала описывается способ проведения минимально инвазивной ирригационной абляции. Материалы главы свидетельствуют о максимально высоком методологическом и методическом уровне работы, убедительно свидетельствуют о корректности данных с позиций доказательной медицины.

Глава 3. «Результаты лечения пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий». Глава посвящена изучению непосредственных и отдаленных результатов минимально инвазивной абляции при лечении больных с изолированной формой фибрилляции предсердий. В главе подробно представлен анализ периоперационных осложнений, причем впервые для анализа применялась «систематическая классификация заболеваемости и смертности в торакальной хирургии», одобренная обществом торакальных хирургов. Продемонстрировано, что по уровню «жизнеугрожающих» осложнений, группы статистически значимо не отличались.

В отдаленном периоде минимально инвазивный подход показал высокую эффективность по целому ряду критериев: свобода от аритмии; развитие рецидива фибрилляции предсердий; повторная катетерная абляция; рецидив после повторной катетерной абляции; достижение комбинированной конечной точки; динамика функционального класса сердечной

недостаточности, количество незапланированных госпитализаций в связи с прогрессированием хронической сердечной недостаточности.

Также в главе продемонстрирована положительная динамика данных эхокардиографии в послеоперационном периоде. Полученные данные подтверждены снижением уровня proBNP в послеоперационном периоде. Таким образом, мы видим, что восстановление синусового ритма в послеоперационном периоде приводит к остановке процессов патологического ремоделирования миокарда.

Следующим разделом работы явилось изучение прогнозирования риска развития неблагоприятных событий, рецидива аритмии, свободы от фибрилляции предсердий. Изучение предикторов риска является важной задачей современной медицины поскольку позволит надежным образом проводить вторичную профилактику и обращать должное внимание на пациентов при динамическом наблюдении.

Расчеты, проведенные в данной главе, отчасти подтверждаются ранее проведенными исследованиями. Однако в данном исследовании проведены расчеты, касающиеся прогнозирования риска развития рецидива аритмии, риска достижения комбинированной конечной точки (то есть развития неблагоприятных событий) и свободы от аритмии. Обращено внимание на факторы, присутствующие на дооперационном этапе, и послеоперационные факторы риска развития неблагоприятных событий.

Глава 4. «Результаты лечения в отдельных подгруппах больных».

В четвертой главе представлены результаты лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, при снижении сократимости миокарда левого желудочка, у больных с персистирующими формами фибрилляции предсердий. Отдельно проведен анализ результатов биатриальной схемы минимально инвазивной абляции.

Полученные автором в ходе исследования данные показывают, что выполнение минимально инвазивной абляции больным с сердечной недостаточностью не приводит к увеличению количества периоперационных осложнений. Операция позволяет добиться стойкого восстановления синусового ритма, регресса симптомов сердечной недостаточности. Проведение дополнительной терапии во всех группах больных позволяет увеличить общую свободу от аритмии. В отдаленном периоде отмечена положительная динамика по большинству данных эхокардиографии и снижение уровня proBNP.

В заключение автором оценены результаты биатриальной схемы абляционных воздействий – свобода от фибрилляции предсердий составила

80%. Выполнение биатриальной схемы не привело к увеличению продолжительности операции, объема интраоперационной кровопотери и увеличению количества периоперационных осложнений. В отдаленном периоде наблюдения не отмечено различий в наступлении таких событий, как: летальность от всех причин, острое нарушение мозгового кровообращения, имплантация постоянного водителя ритма, незапланированные госпитализации в связи с прогрессированием сердечной недостаточности.

Глава 5. «Роль кардиопульмонального теста в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у пациентов с фибрилляцией предсердий». Глава 5 – это отдельное проспективное исследование, посвященное возможностям нагрузочного кардиопульмонального тестирования в диагностике сердечной недостаточности. В диссертационной работе кардиопульмональный тест продемонстрировал способность диагностировать сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса у пациентов с фибрилляцией предсердий. Метод может использоваться для верификации сердечной недостаточности в сомнительных случаях. В послеоперационном периоде метод будет полезен для оценки динамики лечения и определения физической работоспособности пациента.

Глава 6. «Результаты лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий». В данной главе проведен комплексный анализ результатов ирригационной абляции у пациентов с ишемической болезнью сердца. Суммируя результат исследования, можно сказать, что проведение абляционной терапии благоприятным образом влияет на отдаленный прогноз пациентов, не увеличивая периоперационные риски.

Во второй части главы автор описывает модифицированный им способ выполнения абляционных воздействий по схеме «коробочка» («box lesion») без необходимости проведения атриотомии. Модифицированная методика является легко воспроизводимой, демонстрирует хорошие результаты и может быть рекомендована к широкому применению.

Глава 7. «Обсуждение результатов». В данном разделе изложена суть диссертационной работы, еще раз подробно представлены результаты проведенного анализа.

«Выводы» и «Практические рекомендации». В данном разделе отражены основные результаты исследований диссертационной работы, они полностью соответствуют поставленным задачам. Практические

рекомендации обоснованы и могут применяться в ежедневной практической деятельности.

Замечания и вопросы:

1. Есть ли связь с объемом эпикардиального жира и результатами эпикардиальной РЧА? Есть ли ограничения эпикардиальной РЧА в зависимости от ИМТ? Можно ли будет такой субанализ сделать из вашей работы в дальнейшем?
2. В главе 4.4 вы описываете биатриальную схему абляции. Каким образом отбирались пациенты на биатриальный метод вмешательства?
3. В главе 6.1 вы описываете методологию абляции «поп box» (с дополнительными наборами повреждений) при выполнении операции АКШ. Является ли данная методика общепринятой и каковы ее результаты?

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных возражений и замечаний по содержанию и оформлению нет.

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 законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы, а именно – хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий, относящихся к группе высокого риска рецидивирования аритмии. В диссертационном исследовании, на основании проведенного автором анализа, разработана стратегия лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение для современной сердечно-сосудистой хирургии и здравоохранения в целом.

Актуальность темы, объем клинического материала, новизна полученных результатов соответствуют п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, 21.04.2016 г. № 335, 2.08.2016 г. № 748, 29.05.2017 г. № 650, 28.08.2017 г. № 1024, 1.10.2018 г. № 1168, 20.03.2021 г. № 426, 11.09.2021 г. № 1539, 26.09.2022 г. № 1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. № 415, 26.10.2023 г. № 1786),

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».

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ

Дата 18.03.2024

 К.В. Давтян

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Давтяна К.В. «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»
Минздрава России

кандидат медицинских наук



Поддубская Елена Александровна

101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Телефон: +7 (499) 553-69-92

E-mail: kdavtyan@gnicpm.ru