

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Болдуевой Светланы Афанасьевны на диссертацию Гасымовой Нигар
Закария кызы «Прогностические факторы эффективности и
совершенствование настройки параметров радиочастотной катетерной
аблации фибрилляции предсердий с применением интегральной
характеристики аппликаций», представленную к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 –
кардиология.**

Актуальность темы диссертационной работы

Фибрилляция предсердий (ФП) остается самой распространенной в мире тахикардией, возникающей по разным оценкам у 4% взрослого населения. Являясь, как правило, осложнением многих сердечно-сосудистых заболеваний, она сама по себе приводит к развитию новых осложнений, таких как сердечная недостаточность, системные тромбоэмболии и других, направляя сердечно-сосудистый континуум по худшему сценарию.

Учитывая стабильный рост частоты ФП и ее социально-экономическое бремя, поиск способов повышения эффективности различных методов лечения этой тахикардии крайне актуален.

В последние годы в лечении ФП наметился существенный сдвиг в сторону стратегии «контроля ритма». Сдвиг этой парадигмы стал возможен благодаря внедрению интервенционных методов лечения и, в первую очередь, изоляции легочных вен при помощи радиочастотной катетерной аблации (РЧА). Данный вид вмешательства эффективен у пациентов, имеющих симптоматику, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию или у больных, отказывающихся от приема антиаритмиков, которые, как известно, не являются абсолютно безопасными.

Электрическая изоляция устьев легочных вен является патогенетически обоснованной методикой, направленной на радикальную элиминацию аритмических очагов, и, вместе с тем, ее результаты не всегда оптимальны. Данные крупных регистров демонстрируют эффективность РЧА при ФП в снижении смертности и риска развития сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения. Однако результаты рандомизированных

контролируемых клинических исследований не так однозначны. Возникает вопрос, с чем связана неэффективность вмешательств у ряда больных при ФП? Объясняется ли она индивидуальными характеристиками пациента, особенностями течения и лечения заболевания, коморбидной патологией, т. е. клиническими факторами или – особенностями техники выполнения РЧА? В настоящее время известен ряд факторов успешности РЧА при ФП: размер левого предсердия, возраст, пол и некоторые другие. Но отсутствие валидированных шкал, позволяющих стратифицировать пациентов в группы медикаментозного или хирургического лечения приводит к фактически эмпирическому выбору тактики ведения больных с ФП и показывает необходимость поисков более точных предикторов успешного лечения, повышению устойчивости сохранения синусового ритма, а также - безопасности процедуры.

Не вызывает сомнений, что на эффективность РЧА влияет техника проведения вмешательства, опыт оператора и, вероятно, ряд других процедурных факторов, однако эти вопросы в настоящее время также полностью не решены и прогностическое значение их не установлено.

В связи с тем, что процедура РЧА имеет множество параметров и изменение каждого отдельно взятого параметра РЧА не может обеспечить безопасное трансмуральное воздействие, и, соответственно, - предсказать размер повреждения, были предложены, а затем и внедрены в практику ряд интегральных индексов, в частности - недавно разработанный и наиболее активно используемый в настоящее время так называемый «индекс аблации» (Biosense Webster, Johnson & Johnson, США). Индекс аблации (ИА) – сложный показатель, представляющий собой интегральное произведение силы контакта, времени воздействия и мощности. Но несмотря на то, что для каждого оператора по результатам его вмешательств при РЧА изначально определяется его индивидуальный ИА, имеется выраженный разброс в применяемых значениях ИА, а также не изучена приверженность операторов к его установленным целевым значениям и результативность этого подхода.

Поэтому одной из задач настоящего диссертационного исследования явилась оценка факторов, ассоциированных с непосредственной и отдаленной эффективностью РЧА при использовании этого интегрального параметра характеристики аппликаций – индекса аблации – у больных, включенных в многоцентровое проспективное исследование.

Таким образом, диссертационное исследование Гасымовой Нигар Закария кызы, направленное на выявление предикторов эффективности новых подходов

к радиочастотной катетерной изоляции легочных вен при ФП и усовершенствование процедуры РЧА, несомненно, представляет научный интерес и имеет большое практическое значение.

Научная новизна результатов исследования

Научная новизна диссертационной работы Гасымовой Нигар Закария кызы заключается в том, что автором впервые на основании оценки результатов РЧА легочных вен с применением интегральной характеристики аппликаций на большой когорте больных выявлены факторы, влияющие на ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Важной положительной характеристикой работы является анализ информации не в одном центре, а в нескольких центрах, участвующих в общероссийском регистре.

По результатам диссертации прогностически значимыми факторами оказались технические особенности процедуры РЧА. Автором показано, что непосредственный успех процедуры обеспечивается аблацией анатомической области между ипсилатеральными легочными венами, что ассоциировано с достижением электрической изоляции легочных вен при первом прохождении (ИЛВПП), без дополнительных аппликаций, и, соответственно, сокращает время процедуры и время флюороскопии.

Независимыми предикторами клинической эффективности лечения фибрилляции предсердий при 12-месячном наблюдении является также отказ от дополнительной модификации субстрата в левом предсердии.

Впервые продемонстрировано, что при интервенционном лечении больных с ФП в реальной клинической практике предварительно установленные значения ИА в большинстве случаев не достигаются. Однако, это не оказывает существенного влияния на непосредственную клиническую эффективность и вероятность удержания синусового ритма при длительном наблюдении.

Вместе с тем, определены фактические значения ИА, ассоциированные с высокой вероятностью удержания синусового ритма для передней и задней стенок левого предсердия, которые по данным регистра оказались ниже установленных целевых значений, рекомендованных протоколом.

А вот клинические факторы по данным многофакторного анализа, включавшего демографические и гендерные показатели, тип ФП, характер течения заболевания и его длительность, результаты эхокардиографического исследования, вид антиаритмической и антикоагулянтной терапии не были связаны с краткосрочной и долгосрочной клинической эффективностью РЧА.

Возможно, это связано с характеристикой больных, включенных в регистр, которые представляли довольно однородную популяцию лиц, хотя в группе пациентов с ИЛВПП было достоверно больше пациентов с артериальной гипертензией и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Вероятно, вопрос о влиянии клинических факторов на результаты РЧА, включающий разные категории больных и анализ не только характера, но и длительности проводимой антиаритмической терапии, а также степени фиброза предсердий требует дальнейшего изучения.

Наряду с этим впервые показано, что для долгосрочной устойчивости достигнутого результата РЧА имеет значение большой опыт оператора - более 100 процедур в год.

Практическое значение результатов диссертационной работы представляется в предложении внедрения выделенных важных процедурных параметров радиочастотной аблации легочных вен при ФП для повышения ее эффективности и безопасности. Очевидно, что практическое значение работы заключается также в возможности обновления и унификации протоколов проведения катетерной аблации и рекомендации по обучению специалистов, выполняющих катетерное лечение ФП в крупных референсных центрах.

Следует ожидать, что все сказанное, безусловно, приведет повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с ФП.

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

Диссертационное исследование выполнено по результатам данных общероссийского «Перспективного регистра аблации фибрилляции предсердий с использованием технологии Индекс аблации» зарегистрированного на реестре clinicaltrials.gov (NCT03634592). Регистр носил проспективный наблюдательный характер. Координационным центром являлся ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Полученные результаты исследования не вызывают сомнений в отношении достоверности, поскольку работа выполнена на высоком методическом уровне, на достаточном количестве пациентов (450 пациентов из 9 центров-участников), которые всесторонне обследованы с использованием современных диагностических и инструментальных методов исследования, соответствующих установленным стандартам обследования больных с ФП.

Подробная всесторонняя информация о пациентах вносились в Web-систему. Внутриоперационные данные, параметры катетерной аблации извлекались из систем ангиографии, электроанатомической навигации, электрофизиологических систем по предварительно разработанным протоколам с помощью встроенных программных модулей.

Координационным центром ежемесячно выполнялся контроль качества внесенных данных, составлялся отчет недостающей информации.

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в разработке концепции и протокола исследования, в разработке автоматизированной информационной системы для проспективного внесения данных на русском и английском языках. Участвовал в процедурах катетерной аблации в одном из центров (Центр №1, НМИЦ им. В. А. Алмазова) и выполнял электрофизиологическое исследование, построение и анализ электроанатомических моделей, клиническое ведение пациентов, включенных в исследование, на амбулаторном и стационарном этапах.

Основные положения диссертации, выводы, практические рекомендации опираются на полученные результаты. Статистическая обработка данных проведена на современном уровне и адекватна поставленным задачам исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Основные результаты научно-исследовательской работы были представлены в виде докладов на многих всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

По результатам настоящего диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, из них 7 статей в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

Диссертационное исследование частично поддержано грантом Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075–15-2020-800), а также грантом Совета по грантам Президента России № МД-2314.2020.7.

Теоретические результаты работы могут быть рекомендованы к использованию при обучении кардиологов, наблюдающих пациентов с ФП, а

также специалистов, выполняющих радиочастотную абляцию фибрилляции предсердий с применением интегральной характеристики аппликаций.

Результаты проведенного исследования внедрены в работу отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, а также - в научную деятельность Института сердца и сосудов «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена по традиционному типу на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, сформулированных выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и научной литературы, включающих 131 источник, из которых 25 отечественных. Диссертация написана с соблюдением научного стиля и иллюстрирована 8 таблицами, 9 рисунками и приложением. Содержание и объем диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к работам подобного рода. Название диссертации соответствует сущности проведенной работы.

В разделе **«Введение»** автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, а также научная новизна и практическая значимость работы, приведены дополнительные необходимые данные для формирования четкого представления о выполненной работе.

Первая глава **«Обзор литературы»** состоит из трех разделов. Первый раздел посвящен эпидемиологии и патогенезу фибрилляции предсердий, второй раздел – клинической картине тахиаритмии, также автором разбираются существующие стратегии и методы лечения ФП. В третьем разделе автор обосновывает эффективность интервенционного лечения ФП, приводит современные данные, анализирует существующие пробелы в знаниях и приходит к выводу, что для стандартизации протокола периоперационного ведения пациентов требуются преимущественно многоцентровые исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности.

Во второй главе **«Материалы и методы»** приведен дизайн научно-исследовательской работы, описаны ее этапы, детально описаны протоколы операций и послеоперационного ведения пациентов. Автор тщательно описывает критерии включения и невключения, конечные точки исследования. Подробно разъяснены подходы к статистической обработке данных. Число

включенных пациентов достаточно для получения статистически обоснованных результатов работы.

В третьей главе «**Результаты исследования**» представлены итоги работы. Глава начинается с описания клинической характеристики пациентов, которое дает полное представление об исследуемой когорте. В подробностях охарактеризованы процедуры радиочастотной катетерной аблации ФП, выполнявшиеся в рамках исследования. Приведены результаты краткосрочного и отдаленного наблюдения. Выполняя анализ логистической регрессии, автор представляет предикторы эффективности процедуры аблации ФП. Глава завершается анализом зон наиболее частого восстановления электрического проведения. Данная глава сопровождается уместными и информативными иллюстрациями, таблицы дополняют, но не повторяют текст, давая представление о проведенной работе.

В главе «**Обсуждение полученных результатов**» диссертант обобщает полученные результаты, сопоставляет собственные данные с данными научной литературы. Глава, посвященная обсуждению результатов, является заключением исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы, написаны кратко и емко, логически следуют из полученных результатов, полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями и отражает основное содержание всей работы, включает научную новизну, основные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и научные публикации.

Опубликованные соискателем работы соответствуют материалам диссертации.

Анализируя диссертационную работу Гасымовой Нигар Закария кызы, следует отметить ее целостность, последовательность изложения материала, современность использованных методов, несомненную научную новизну и практическую значимость.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве небольшого замечания следует отметить отсутствие списка сокращений в автореферате, но последний имеется в тексте диссертации.

В процессе обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Согласно действующим рекомендациям пациентам с низким риском тромботических осложнений следует прекратить антикоагулянтную терапию спустя 2 месяца после выполнения катетерной аблации. Были ли в Вашем исследовании пациенты с низким расчетным риском по шкале CHA₂DS₂VASc и отличалась ли эта подгруппа пациентов от основной когорты в части перипроцедурных осложнений и отдаленных исходов при отмене антикоагулянтной терапии?
2. Всегда ли по данным регистра соблюдались рекомендации по продолжению антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе у больных высокого риска тромботических осложнений?
3. Согласно полученным результатам, ни одна из клинических характеристик пациентов не обладала предсказательной способностью в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов. Как Вы можете объяснить этот факт? В каких случаях, по Вашему мнению, клинические характеристики пациентов, показатели ремоделирования сердца, медикаментозная терапия могут иметь связь с более высоким риском возврата аритмии?
4. Согласно, Вашему 4 положению, выносимому на защиту, «во время госпитализации пациентов для катетерной аблации фибрилляции предсердий целесообразно продолжать антиаритмическую терапию в подобранном режиме», вместе с тем, «перерыв или отмена терапии не имеют значения в отношении непосредственного и отдаленного прогноза рецидивов аритмии». Следует ли тогда продолжать терапию во время госпитализации и не повлияет ли она на результаты РЧА?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Гасымовой Нигар Закария кызы «Прогностические факторы эффективности и совершенствование настройки параметров радиочастотной катетерной аблации фибрилляции предсердий с применением интегральной характеристики аппликаций», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на большом клиническом материале изучены краткосрочные и отдаленные результаты катетерной изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и предложены новые

параметры эффективной и безопасной радиочастотной абляции. С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции от 10 марта 2022 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Болдуева Светлана Афанасьевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Болдуевой Светланы Афанасьевны – заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук



Трофимов Евгений Александрович

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Тел.: +7 (812) 303-50-00, e-mail: rectorat@szgmu.ru

« 24 » 10 2022 г.