

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего лабораторией пороков сердца Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» **Евтушенко Алексея Валерьевича** на диссертационную работу Афанасьева Александра Владимировича ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ на соискание ученой степени доктора медицинских наук, представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.15 - Сердечно-сосудистая хирургия

Оценка актуальности темы диссертации

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП) – редко встречающееся состояние, вызывающее сердечную недостаточность и несущее риск внезапной смерти. В основе его лежат сложные анатомические взаимоотношения гипертрофированной межжелудочковой перегородки (чаще всего как элемента гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП)) и структур левого атриовентрикулярного клапана [Elliott P.M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733–79].

Являясь относительно распространённым заболеванием с наследственной отягощенностью, ГКМП встречается от 0,2 до 0,5% случаев в странах Европы и Америки (1 случай на 500 человек) [Bernard J. Gersh, et al., 2011]. По данным ВОЗ, ГКМП больны приблизительно 600000 людей в США и 300000 в России. На ГКМП приходится до 50% случаев внезапной смерти среди лиц моложе 25 лет [Беленков Ю. Н. и Оганов Р. Г. 2012]. В значительной части случаев ГКМП сопровождается формированием препятствия кровотоку (обструкции) на уровне выводного отдела левого желудочка, имитируя при этом клинические проявления аортального стеноза. Обструкция выводного отдела левого желудочка при этом значительно ухудшает прогноз для таких пациентов [Maron MS et al. New Engl. J. Med. 2003;348:295-303].

Примерно у 10 % пациентов с выявленной обструкцией выходного тракта имеются серьезные симптомы, не поддающиеся медикаментозной терапии. [Paolo Ferrazzi, et al., 2015]. Принимая во внимание то, что по данным ВОЗ ежегодно умирает от 3,1 до 8% больных с ГКМП, следует ожидать, что каждый десятый из умерших пациентов имел обструкцию выводного отдела левого желудочка. Это заставляет врачей избирать у пациентов с такими симптомами активную тактику лечения, заключающуюся в иссечении части утолщенной межжелудочковой перегородки (т.н. септальная миэктомия по методике A.Morrow(1961) или ее модификации) либо эндоваскулярную технологию алкогольной септальной аблации (U.Sigwart, 1995). В силу ряда причин и в соответствии с современными тенденциями развития кардиологии, последняя получила настолько широкое распространение, что в большинстве случаев вытеснила септальную миэктомию.

Однако, при тотальном преобладании этаноловых септальных аблаций над процедурами миэктомии, все еще остается очень большое количество нерешенных

вопросов, касающихся как технической стороны выполнения процедуры этаноловой септальной аблации (прежде всего стратегии выбора дозы этилового спирта для проведения септальной аблации, необходимости полной окклюзии септальной ветви, хирургической тактики при наличии нескольких септальных ветвей межжелудочковой перегородки в выходном отделе левого желудочка), так и оценки безопасности и эффективности её, оценки длительных (до 15 лет) отдаленных послеоперационных результатов. В отечественной и мировой литературе весьма противоречиво оцениваются результаты этаноловой аблации у больных, которым была проведена повторная процедура аблации и у пациентов моложе 35 лет, особенно в сравнении с результатами «открытой» хирургии. Отсутствует анализ сравнительной выживаемости пациентов, которым была проведена процедура этаноловой септальной аблации с сопоставимой естественной популяцией населения Российской Федерации. Кроме того, до настоящего времени дискуссионной является роль митрального клапана в формировании и поддержании так называемого «динамического компонента» обструкции выводного отдела левого желудочка. Нет единых взглядов на необходимость и возможность коррекции наджелудочковых нарушений ритма, часто являющихся фатальными при этом заболевании.

До настоящего времени нет доказательных решений, которые бы убедительно аргументировали преимущества выполнения этаноловой септальной аблации перед миктотомией, поэтому естественно стремление к индивидуализации дифференцированных подходов в каждом случае их использования.

Решению этих сложных задач, составляющих проблемное направление в сердечно-сосудистой хирургии, посвящена рассматриваемая диссертация. Учитывая всё вышесказанное, актуальность темы работы, которая имеет не только научное, но важное практическое значение, представляется несомненной.

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

Заявленная цель исследования, состоящая в оптимизации стратегии хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией с позиции лучшей эффективности и безопасности на основе доказательной медицины полностью соответствует масштабу искомой степени доктора медицинских наук. Сформулированные задачи являются обоснованными и позволяют её реализовать. Степень разработанности темы в современной литературе указывает на отсутствие унифицированных рекомендаций и наличие большого количества так называемых «серых зон» по выбору того или иного вмешательства при обструкции выводного отдела левого желудочка с учетом внедрения новых и совершенствования имеющихся хирургических подходов.

Разработанный дизайн исследования и группировка пациентов по группам в соответствии с задачами исследования четко структурирует диссертационную работу. Дизайн проспективных исследований, составляющих основу диссертации сформирован конкретно и современно, на что указывает наличие строгих первичных и вторичных конечных точек, а также критериев включения/исключения.

Проведение клинических исследований одобрены Экспертным советом и Локальным этическим комитетом. Все проспективные рандомизированные исследования зарегистрированы должным образом на международном ресурсе «clinicaltrials.gov» (регистрационные номера указаны в соответствующих главах диссертации) и представлены

в соответствии с положением CONSORT. Мета-анализ выполнен в соответствии с положением PRISMA. Все оригинальные клинические исследования, включенные в диссертационную работу, на конкурсной основе были выбраны организационными комитетами Европейской Ассоциации кардиоторакальной хирургии и Американской Ассоциации торакальной хирургии для представления в виде докладов на аффилированных конгрессах. Каждое из представленных в диссертационной работе клинических исследований и мета-анализ получили положительные рецензии со стороны как минимум трех экспертов по ГКМП, положительное заключение по результатам оценки использованных методов статистической обработки, проверены на оригинальность исследований, биоэтику, заимствования и цитирование данных и допущены к публикации в ведущих международных журналах по сердечно-сосудистой хирургии. Высокий методологический уровень, на котором выполнены клинические исследования, размер выборки и мощность исследований, использование современных методов углубленного статистического анализа, признание ведущими сообществами и научными изданиями по сердечно-сосудистой хирургии подтверждают обоснованность полученных выводов и сформулированных практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе

Выводы и практические рекомендации четко соответствует поставленным задачам, а их корректность подтверждается статистическими расчетами.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными.

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

Диссертационная работа основана на сравнении методик хирургического и интервенционного лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с использованием практически всех известных на сегодняшний день стратегий и сравнении их классическими подходами. Заявленный автором объем клинического материала (более 500 пациентов) и спектр хирургических вмешательств подвергся всестороннему исследованию с использованием современных технологий и сравнительному анализу с применением комплексных методик статистического анализа, что демонстрирует новые «горизонты» доказательного выбора наиболее адекватных подходов к лечению обструктивных вариантов гипертрофической кардиомиопатии и сопровождающих её состояний, облекая в доказательную оболочку ранее опубликованные данные обсервационных исследований. В результате разработана целостная стратегия хирургического лечения, имеющая серьезный доказательный базис и позволяющая практикующему специалисту подобрать нужную операцию в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных данных пациента. Автором подробно описаны технические аспекты операций (расширенная септальная миэктомия), хирургических технологий коррекции SAM-синдрома в сравнительном аспекте, подходы к хирургическому лечению фибрилляции предсердий.

Автором доказано, что септальная миоэктомия является эффективным и безопасным методом хирургического лечения обструктивной формы ГКМП, характеризующийся значимым улучшением функционального статуса, нормализацией гемодинамических параметров, высокой свободой от внезапной сердечной смерти и отдаленной

выживаемостью сопоставимой с общей популяцией. Также показано, что одномоментное протезирование митрального клапана механическим протезом в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП и выраженной недостаточностью левого атриовентрикулярного клапана сопряжено с неудовлетворительной свободой от тромбоэмболических осложнений и повышенной летальностью в ближайшем послеоперационном периоде наблюдений. В связи с этим, клиническими преимуществами реконструкции митрального клапана над его протезированием у взрослых пациентов с обструктивной формой ГКМП и митральной недостаточностью являются меньший риск летальности, повторных операций и тромбоэмболических осложнений в отдаленном послеоперационном периоде. Убедительно обосновано, что дополнительные вмешательства на подклапанных митральных структурах позволяют повысить эффективность хирургического лечения ГКМП благодаря статистически значимому снижению градиента давления в выводном отделе левого желудочка и степени митральной регургитации по сравнению с изолированной миоэктомией. Результаты исследования указывают на то, что фиксация митральных створок по методике «край-в-край» по сравнению с резекцией вторичных хорд передней створки в дополнении к миоэктомии при хирургическом лечении ГКМП характеризуется формированием легкой степени митрального стеноза при сопоставимой эффективности в устранении обструкции выводного отдела левого желудочка и SAM-синдрома.

Изучено влияние радиочастотной процедуры MAZE IV в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП, осложненной наджелудочковыми нарушениями ритма на эффективность профилактики и лечения различных форм фибрилляции предсердий, улучшения функционального класса и качества жизни после операции.

Кроме того, на основании проспективного рандомизированного исследования доказано, что септальная миоэктомия является приоритетным методом хирургического лечения ГКМП по сравнению с септальной аблацией и характеризуется значимыми гемодинамическими и клиническими преимуществами: элиминации градиента на уровне выводного отдела левого желудочка, возможностью эффективного вмешательства на динамический компонент обструкции, более выраженному положительному влиянию на функциональный статус пациентов, свободе от рецидива обструкции и от повторных операций в отдаленные сроки наблюдений.

Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют цели и задачам исследования и не только демонстрируют убедительность достигнутых автором результатов, но и формируют целостное представление о комплексной стратегии хирургического лечения этого патогенетически сложного заболевания.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Представленное диссертационное исследование на основании принципов доказательной медицины структурировало стратегию хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, включив почти все известные и применяемые в настоящий момент операционные подходы. Важное значение представляет детальное описание технических сторон тех или иных операций, что повышает доступность заявленных методик для практикующих кардиохирургов. В практических рекомендациях отражены основные хирургические постулаты комплексного подхода в хирургии данной разновидности патологии миокарда. Описанные операции и результаты

исследования имеют достаточно высокий уровень внедрения: кроме того, что основные положения и практические рекомендации диссертации рутинно применяются в клинической практике в ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Результаты клинических исследований, ставшие основой глав диссертационной работы, посвященные протезированию или сохранению митрального клапана, мета-анализ, вмешательствам на его подклапанных структурах, сравнению со спиртовой редукцией миокарда, хирургическому лечению фибрилляции предсердий, суммарному опыту центра учтены при составлении российских рекомендаций 2020г по ГКМП Минздрава России.

Оценка содержания работы, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле включает оглавление, введение, литературный обзор, восемь глав основного содержания, которые представлены клиническими исследованиями и мета-анализом, и содержат такие разделы, как материалы и методы, статистический анализ, выводы, практические рекомендации и дискуссия имеют свою специфику и представлены самостоятельно внутри каждой из основных глав диссертации; общее заключение по диссертационной работе, список условных сокращений, список использованной литературы. Диссертация изложена на 303 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 78 отечественных и 226 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 52 таблицами и 70 рисунками. Основные положения диссертации в полной мере освещены на 12 высокорейтинговых научных конференциях и в 17 научных публикациях, в изданиях, входящих в базы данных Web of Science, Scopus, а также список ВАК.

В представленном виде диссертация является завершенным научным исследованием, в котором решена актуальная научно-практической проблема: оптимизация методов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.

Диссертационная работа в полной мере соответствует паспорту специальности 3.1.15–«Сердечно-сосудистая хирургия», а именно пунктам 7 (Хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем) и 8 (Профилактика, диагностика и лечение осложнений хирургических, включая эндоваскулярные, методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем).

Принципиальных и иных замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Афанасьева Александра Владимировича ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15- Сердечно-сосудистая хирургия, является законченным научно-квалификационным исследованием, в полной мере соответствующем паспорту указанной специальности, в котором на основании проведенного автором анализа, решена проблема, имеющая важное научно-практическое значение для сердечно-сосудистой хирургии, а именно - оптимизирована стратегия хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

с позиции лучшей эффективности и безопасности на основе доказательной медицины.. Масштаб исследования и сформулированные выводы/практические рекомендации позволяют характеризовать его как научное достижение в кардиохирургии и подтвердить соответствие искомой степени.

Актуальность темы, объем клинического материала, новизна полученных результатов соответствуют п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор несомненно заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15 - «Сердечно-сосудистая хирургия».

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, заведующий
лабораторией пороков сердца
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»

Евтушенко А.В.

Подпись доктора медицинских наук Евтушенко А.В. - заверяю

Ученый секретарь
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»,
кандидат медицинских наук



Казачек Я.В.

«05» марта 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Почтовый адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6
Телефон: +7 (3842) 64-33-08
Электронная почта: reception@kemcardio.ru