

Отзыв официального оппонента

**на диссертационную работу Каштанова Максима Геннадьевича
«Этаноловая септальная абляция одинаковой дозой спирта у пациентов с обструктивной
гипертрофической кардиомиопатией»,
представленную для публичной защиты в диссертационный совет Д208.061.06 при Феде-
ральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Приволжский
исследовательский медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.26 «Сердечно - сосудистая хирургия»**

Оценка актуальности темы диссертации

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия – 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 человек 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 выводящего отдела левого желудочка, имитируя при этом клинические проявления аортального стеноза. Обструкция выводящего 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 выводящего 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 выводящего 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 мизэктомия по методике А. Morrow (1961) или ее модификации) либо эндоваскулярную технологию алкогольной септальной абляции (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 мизэктомию.

Однако, при тотальном преобладании этаноловых септальных абляций над процедурами мизэктомии, все еще остается очень большое количество нерешенных вопросов, касающихся как технической стороны выполнения процедуры этаноловой септальной абляции (прежде всего стратегии выбора дозы этилового спирта для проведения септальной абляции, 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 абляции у больных, которым была проведена повторная процедура абляции 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.

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 диссертация М.Г.Каштанова. Учитывая всё вышесказанное, актуальность его диссертационной работы, которая имеет не только научное, но важное практическое значение, представляется несомненной.

Оценка достоверности полученных научных результатов

Логичный дизайн исследования, достаточная мощность выборки (всего в исследование включено 150 пациентов основной группы), высокоинформативные и современные методики обследования пациентов, стандартизованные методы этаноловой аблации, и комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки, которые в полной мере данных является гарантией высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Результаты исследований получены на сертифицированном оборудовании, предназначенном для проведения инструментальных, лабораторных исследований в клинической практике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ.

Оценка обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В основе обоснованности научных положений рассматриваемой диссертации лежат её внутреннее единство и логика умозаключений, основанные на анализе полученных автором в результате самостоятельно проведенных исследований данных. Нулевой гипотезой исследования Максима Геннадьевича явилось предположение того, что этаноловая септальная аблация одинаковой стандартизированной дозой спирта у больных с обструктивной ГКМП эффективна и безопасна, а отдаленная выживаемость этих пациентов статистически не отличается от таковой в естественной популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу. В соответствии с основной гипотезой поставленная цель исследования (Оценить эффективность и безопасность новой стратегии дозирования спирта при ЭСА (использования одинаковой, стандартизированной дозы спирта — 3 мл) у больных с обструктивной ГКМП в непосредственный и отдаленный послеоперационный периоды). Поставленная цель достигнута автором решением пяти поставленных задач, полностью соответствующих цели исследования. Научная обоснованность решения данных задач подтверждается достаточным объемом выборки, логичностью распределения пациентов на группы в соответствии с поставленными задачами, грамотным использованием методик статистического анализа и внутренней логики самой работы. Научные положения подкреплены убедительной доказательной базой. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из результатов исследования и имеют как только прочную теоретическую базу, так и убедительно подтверждены фактическим материалом.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Новые научные знания о предмете исследования, полученные соискателем. Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

Исследование включает в себя одно из наиболее продолжительных наблюдений в нашей стране и текущей литературе за пациентами с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, подвергшихся этаноловой септальной аблации. Автором обоснована стратегия фиксированной дозы этанола для выполнения септальной аблации, доказана ее эффективность у боль-

ных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Получены новые знания о том, что использование этой технологии у пациентов высокого риска сопровождается существенно более низкой летальностью и послеоперационными осложнениями, более быстрой активизацией больного. Им впервые в РФ представлены отдаленные 15-летние результаты этаноловой септальной аблации с одинаковой дозой спирта (3 мл) в сравнении с сопоставимой по возрасту и полу российской популяцией. В работе впервые доказана безопасность и эффективность повторной этаноловой аблации в непосредственный и отдаленный период наблюдения и оценен её гемодинамический эффект у пациентов моложе 35 лет и представлены данные об их выживаемости в сравнении с когортой пациентов старше 35 лет. Выдающимся вкладом автора в практическую сердечно-сосудистую хирургию явилась разработка алгоритма стадийного лечения ГОКМП у пациентов с множественными септальными артериями («одна септальная ветвь - одна процедура») с последующим обоснованием безопасности и эффективности такого подхода. Это положение, не имеющее аналогов в мировой литературе, по своей сути, является новым теоретически обоснованным и практически подтвержденным знанием, открывающим путь к лечению особой категории пациентов с множественными септальными артериями.

Кроме того, при субанализе подгруппы больных с обструктивной ГКМП, наблюдавших более 10 лет после ЭСА, выявлена сопоставимость её отдаленной выживаемости в естественной популяции. Несомненно важным положением работы как в практическом, так и в научном плане является доказательство того, что повторная этаноловая аблация у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией является эффективной и сопровождается значимой редукцией максимального градиента выводного тракта левого желудочка.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и медицинской практики

Значение диссертационной работы М.Г.Каштанова трудно переоценить. На основании материалов исследования могут быть разработаны и внедрены в практику новые прогностические модели и лечебные алгоритмы, позволяющие повысить эффективность лечения и реабилитации этого сложного в патогенетическом и тяжелого в клиническом плане заболевания. Автором убедительно показана возможность повторной и стадированной этаноловой септальной аблации с фиксированной дозой спирта, а также доказан благоприятный прогноз течения заболевания после септальной аблации у лиц молодого возраста. Фиксированная доза спирта, предлагаемая автором, позволяет упростить лечебный подход и снизить вероятность неудовлетворительного результата хирургической процедуры.

Оценка качества оформления работы

Диссертация Максима Геннадьевича изложена на 101 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, подгруппового анализ результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 132 источника отечественной и зарубежной литературы. Текст иллюстрирован 9 таблицами и 16 рисунками. Содержание диссертации в полной мере отражено в опубликованных автором статьях в рецензируемых ВАК изданиях и её результаты широко освещались на профильных конференциях.

Автореферат в полной мере отражает содержание и суть работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные положения данной диссертации доложены на крупнейших конгрессах и конференциях как российского, так и международного значения; полно отражены в 7 печатных работах, из них в 3 статьях в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 4 статьи опубли-

кованы в зарубежных изданиях. Печатные работы объективно отражают общее содержание данной диссертации, демонстрируют научную новизну и актуальность проведения настоящего исследования, определяют результаты и перспективы дальнейшего клинического применения.

Данная технология внедрена в клиническую практику хирургического лечения пациентов с обструктивной ГКМП в отделении кардиохирургии, кардиологии, рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО Свердловской областной клинической больницы №1.

Полученные результаты использованы в учебном процессе при подготовке лекционного материала и проведения научных семинаров для аспирантов и клинических ординаторов ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные положения и результаты диссертационной работы М.Г.Каштанова следует внедрить в работу профильных кардиохирургических, рентгенэндоваскулярных и кардиологических учреждений с целью оптимизации хирургического лечения больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией как дополнение к имеющимся в арсенале клиник «открытым» операциям с искусственным кровообращением. Теоретические положения диссертации рекомендуются для использования в преподавательской деятельности по частным вопросам сердечно - сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в виде лекций, учебных пособий и методических рекомендаций студентам, ординаторам, врачам, повышающим профессиональную подготовку.

Рекомендуемый уровень внедрения – всероссийский.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеется ряд непринципиальных замечаний, в основном оформительского характера, ни в коей мере не снижающих общего благоприятного впечатления от работы:

1. Вывод 1 является в значительной мере декларативным, так как оценить безопасность, а тем более эффективность этаноловой аблации фиксированной дозой 96% этилового спирта можно лишь в сравнительном (с иными стратегиями применения лекарственного агента) исследовании;
2. Метод оценки митральной регургитации по степеням не совсем корректен и очень приблизителен, хотя, учитывая второстепенность анализа этого показателя при данной технологии, это не снижает доверия к результатам анализа данных;
3. На рисунках 2, 3, 4, 12, 13, 14 - не указана значимость различий;
4. Не всегда к месту употребляются заимствованные из иностранных языков термины. Так, например, фраза характеризующая исследование («Данная работа является обсервационным ретроспективным наблюдательным (описательным) исследованием» (цит.)), содержит термины «наблюдательный» и латинизм «обсервационный», что по сути одно и то же.

Также при изучении диссертации возник ряд уточняющих и дискуссионных вопросов:

1. Почему периперационная полная атриовентрикулярная блокада не является фактором риска отдаленной летальности от всех причин, а факт имплантации искусственного водителя ритма по её поводу является таковым?
2. Связаны ли ишемические инсульты в послеоперационном периоде с ФП или есть иные объяснения данного осложнения?
3. Среднежелудочковая обструкция у одного из пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти, вызванная «аномально длинной передней створкой митрального клапана» не являлась ли поводом пересмотра тактики с этаноловой септальной аблации в пользу хирургической миектомии?

Заключение

Диссертационная работа Каштанова Максима Геннадьевича «Этаноловая септальная аблация одинаковой дозой спирта у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специ-

альности 14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия, является самостоятельной, законченной научно - квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, содержащей решение актуальной задачи, имеющей важное научно-практическое научно-практическое значение для сердечно – сосудистой хирургии, а именно: оценку эффективности и безопасности этаноловой септальной аблации фиксированной дозой спирта у пациентов с тяжелыми формами обструктивного варианта гипертрофической кардиомиопатии.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Министерства Образования Российской Федерации. По актуальности, методическому уровню, новизне, обоснованности научных положений и выводов, практической значимости, уровню внедрения результатов и количеству публикаций она полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748 (ред. от 28.08.2017)), предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия.

Официальный оппонент,
Заведующий лабораторией пороков сердца
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
"Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний» (г. Кемерово)
доктор медицинских наук,
заслуженный врач РФ

А.В.Евтушенко

Российская Федерация,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
тел.: (+7-903-951-53-10)
e-mail: ave@kemcardio.ru

Подпись д.м.н. А.В.Евтушенко удостоверяю:

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



Казачек Яна Владимировна

12.09.2021