

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук

Богачева-Прокофьева Александра Владимировича

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

Актуальность работы

Сегодня в нашей стране отсутствует общепринятый алгоритм хирургической тактики лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). К настоящему времени нет сведений о каком-либо проведенном крупном рандомизированном исследовании для оценки разных подходов хирургического лечения у больных различных возрастных групп с этой патологией. В отечественной литературе отсутствуют обобщенные данные, касающиеся отбора пациентов для эндоваскулярного хирургического лечения больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, нет доказательных решений, которые бы убедительно аргументировали показания в сторону выполнения этого вида операций, их объёму, различным сторонам технического выполнения операции, преимуществах и недостатках при персонифицированном подходе к лечению больного, без учёта которых трудно сформировать единое мнение к выбору вмешательства. Требуются новые знания, способные улучшить результаты специализированного лечения этой сложной группы пациентов.

Актуальность проблемы заключается в наличии достаточно большого количества нерешенных вопросов, касающихся как технической стороны выполнения процедуры этаноловой септальной абляции (ЭСА) (прежде всего стратегии выбора дозы этилового спирта для проведения ЭСА, необходимости полной окклюзии септальной ветви, хирургической тактики при наличии нескольких септальных ветвей межжелудочковой перегородки в выходном отделе левого желудочка), а также оценки безопасности и эффективности её, оценки длительных (до 15 лет) отдаленных послеоперационных результатов. В отечественной литературе скудно представлены результаты ЭСА у больных, которым была проведена повторная процедура абляции и у пациентов моложе 35 лет, отсутствует анализ сравнительной выживаемости пациентов, которым была проведена процедура ЭСА с сопоставимой естественной популяцией населения Российской Федерации.

Решению этих сложных задач, составляющих проблемное направление в кардиологии, кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии, посвящена диссертация Максима Геннадьевича Каштанова, и в этом несомненная актуальность представленной работы, которая имеет не только научное, но прежде всего важное практическое значение для совершенствования эффективной помощи пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, поскольку она позволяет кардиологам и кардиохирургам не только определять показания к оперативному лечению, но и убедиться в эффективности и безопасности ЭСА, реальном снижении рисков при лечении больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Выбранная автором тема диссертации, а также поставленная цель улучшить результаты лечения больных с обструктивной миокардиопатией применением альтернативной миксотомии методики с использованием ЭСА с одинаковой дозой спирта, оптимизировать и обосновать к применению в

клинической практике, оценить безопасность и эффективность ее у различной категории пациентов с обструктивной ГКМП представляются по-настоящему актуальными.

Автором четко сформулированы задачи исследования, решение которых было необходимо для достижения поставленной цели.

Диссертантом решаются важные научно – практические задачи оценить послеоперационные результаты предлагаемого хирургического подхода, оценить качество жизни у пациентов после ЭСА, и они являются вне всякого сомнения актуальными и важными и с научной и с практической точек зрения.

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

Значительное количество клинических наблюдений (150 пациентов с обструктивной ГКМП, которым было выполнено 175 процедур ЭСА), служат репрезентативной доказательной базой исследования. Проведение глубокого научного анализа с использованием современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, представляемых автором. Все результаты, выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях с экспертным рецензированием (peer-reviewed) и не получили критических замечаний. Материалы исследования включены в Европейский регистр.

Статистическая обработка данных, выполненная автором, была ревидована профессиональными биостатистиками компании ООО «Сайнсфайлз» (г.Екатеринбург), а также рецензентами зарубежных изданий. Полнота наблюдений и качество сбора данных было положительно оценено главным биостатистиком регистра Euro-ASA (Eva Hanvenslova, г.Прага).

На основании полученных результатов диссертантом дана оценка целесообразности выбора одинаковой дозы этанола для проведения процедуры ЭСА у больных с обструктивной ГКМП. Автором убедительно показана её безопасность и эффективность в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Диссертантом разработаны методологические основы выполнения ЭСА с одинаковой дозой и их обоснование

Диссертация Каштанова Максима Геннадьевича изложена на 101 страницах и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы с изложением результатов собственных исследований, подгруппового анализа результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 26 отечественных и 106 зарубежных источников. Материал иллюстрирован 16 рисунками, 9 таблицами. По теме представленной диссертационной работы опубликовано 7 статей, из которых 3 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых изданий ВАК, а также 4 зарубежных публикации. Печатные работы объективно отражают общее содержание данной диссертации, демонстрируют научную новизну и актуальность проведения настоящего исследования, определяют результаты и перспективы дальнейшего клинического применения. Следует отметить большой личный вклад автора в отборе больных и участие в операциях, обследовании пациентов до и после операций и обработке материала.

Следует отметить правильное построение дизайна исследования, который обеспечил логичное изложение материала, и позволил сделать обоснованные выводы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и имеют не только прочную теоретическую базу, но и подтверждены большим фактическим материалом. Научные положения подкреплены доказательной базой. Правильное планирование, достаточный объём наблюдений, грамотное использование математических методов говорят о высокой убедительности работы.

Содержание диссертационной работы Каштанова Максима Геннадьевича «Этаноловая септальная абляция одинаковой дозой спирта у пациентов с обструктивной гипертрофической

кардиомиопатией» соответствует указанной на титульном листе специальности сердечно - сосудистая хирургия (14.01.26.).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Представленная диссертационная работа является научным исследованием, направленным на разработку новой инновационной технологии в хирургическом лечении пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Касаясь научной новизны исследования, следует отметить, что работа имеет как абсолютную научную новизну (новое знание), так и элементы новизны, уточняющие и дополняющие научную информацию, полученную другими авторами. При анализе данных оперированных больных в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде автором получены результаты, позволившие:

- впервые в отечественной клинической практике на основании большого клинического материала представил анализ 15 летних отдаленных результатов наблюдения больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией после этаноловой септальной аблации.

- автором предложена новая стратегия выбора дозы этилового спирта для проведения ЭСА, установлено, что этаноловая аблация с дозой 3 мл, может использоваться вне зависимости от толщины межжелудочковой перегородки, не сопровождается избыточным числом осложнений и летальностью, подтверждена её безопасность и эффективность.

- проведён анализ факторов риска и обстоятельств осложнений при ЭСА с одинаковой дозой спирта. Обоснован алгоритм отбора пациентов с обструктивной ГКМП на эндоваскулярную интервенцию.

- исследование является одним из первых в отечественной литературе, которое сравнивает выживаемость пациентов после вмешательства при обструктивной ГКМП с выживаемостью в естественной популяции и подтверждает отсутствие достоверной разницы.

- впервые представлен опыт повторных аблаций, доказана её безопасность и эффективность, что дает основание для дальнейших исследований в этой области.

- в работе представлены данные, демонстрирующие отсутствие статистически значимой разницы в исходах у пациентов, подвергшихся ЭСА, старше и моложе 35 лет. Тем не менее продемонстрирован негативный тренд в выживаемости у пациентов моложе 35 лет, который может реализоваться в избыточном риске наступления исходов при более продолжительном наблюдении. Автором сделаны «осторожные» рекомендации относительно использования ЭСА в этой когорте больных только в случае невозможности проведения процедуры хирургической миктотомии.

Полученные автором данные позволяют оптимизировать отбор пациентов для этаноловой септальной аблации и улучшить результаты процедуры ЭСА.

Выводы диссертации вытекают из научных положений, защищаемых автором, сформулированы кратко, имеют научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены четко, конкретно.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и медицинской практики

Автором предложен новый подход в реализации проблемы хирургического лечения больных различных возрастных групп с обструктивной ГКМП через разработку и внедрение в клиническую практику ЭСА с одинаковой дозой спирта. Он заключается не только в том, что автор впервые обобщил и проанализировал результаты большого клинического материала по использованию нового инновационного подхода, представил технические особенности выполнения, изучил факторы, влияющие на ближайший и отдаленный прогноз результата операции, но и впервые проанализировал и представил сравнительные результаты выживаемости пациентов после вмешательства при обструктивной ГКМП с выживаемостью в естественной популяции и подтверждает отсутствие достоверной разницы.

Высокая степень научной и практической значимости исследования определяется конкретной практической целью и задачами по эндоваскулярному лечению пациентов с

обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, потенциально опасной для жизни пациентов.

Использование предложенного метода, реализующего стратегию, направленную на снижение операционных и послеоперационных осложнений и улучшение прогноза течения послеоперационного периода, является важной составляющей хирургического лечения этого тяжелого контингента больных.

Автором даны конкретные рекомендации к практическому использованию предложенного способа ЭСА для лечения пациентов с обструктивной ГКМП. Важными для практического использования являются полученные новые знания о том, что использование ЭСА с одинаковой дозой спирта не сопровождается повышенной летальностью и послеоперационными осложнениями, за исключением больных моложе 35 лет.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Описанный автором метод этаноловой септальной аблации с одинаковой дозой спирта для лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией может быть внедрен в практику работы кардиохирургических центров, занимающихся хирургическим лечением этого контингента больных.

Автором даны конкретные рекомендации практическому эндоваскулярному хирургу для предоперационного обследования, техническим особенностям выполнения этаноловой септальной аблации, предупреждению послеоперационных осложнений.

Полученные Каштановым М.Г. в результате исследования практические положения и выводы могут быть использованы в процессе преподавания на кафедрах кардиологии, сердечно – сосудистой хирургии, факультете постдипломной подготовки для врачей, повышающих квалификацию, в высших медицинских учреждениях при обучении студентов и ординаторов.

Замечания и вопросы

Существенных замечаний по актуальности диссертационного исследования, достоверности полученных научных результатов, убедительности обоснования научных положений, выводов и практических рекомендаций нет. Однако есть определенные вопросы, которые бы хотелось задать диссертанту:

1. Во второй задаче исследования было указано об оценке результатов процедур ЭСА у пациентов с периодом наблюдения более 10 лет. Какое количество пациентов из всей когорты достигли данного срока, может быть более правильно бы было не указывать конкретную цифру отдаленного периода.
2. На основании чего в пятой задаче был взят возраст именно 35 лет?
3. Положение выносимое на защиту 4: не имеют достоверных различий в 15-летней отдаленной выживаемости по сравнению с естественной популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу. Мне кажется не совсем целесообразно указывать конкретную цифру в 15 лет, так как пациенты оперирована в период с 2000 по 2017 гг.
4. В конце литературного обзора хотелось бы видеть заключение, отражающее те моменты, которые в литературе не освещены на сегодняшний день.
5. В пункте 2.5 обозначено, что 3-е или 7 суток сохранялась VVI стимуляция. Какова цель данной стимуляции? Или имеется ввиду режим по требованию с какой- то минимальной базисной частотой?
6. В таблице 2 Характеристика пациентов указаны 8 пациентов с аортальным стенозом с пиковым градиентом более 30 мм рт. ст. Зачем они были включены в исследование, если

изучалась выживаемость пациентов в сравнении с общей популяцией. При этом мы точно знаем, что резидуальная обструкция влияет на отдаленную выживаемость пациентов.

7. Что подразумевается под техническим успехом выполненной процедуры, отраженным в главе 3.

8. Можно ли более подробно расшифровать причину сепсиса и полиорганной недостаточности, что послужило танатогенезом.

9. Какие были причины вмешательства на митральном клапане среди пациентов, указанных в таблице 3? SAM-синдром или SAM-индуцированная митральная регургитация?

10. В работе указано, что у 6 пациентов по ХМ ЭКГ в отдаленном периоде наблюдения зарегистрированы пароксизмы ЖТ. Выполнялась ли кому-либо из данной когорты пациентов имплантация кардиовертера-дефибриллятора? Если да, то были ли зафиксированы случаи abortированной клинической смерти?

11. С чем связаны несколько противоречивые данные при многофакторном анализе причин отдаленной летальности? Отреагировал фактор толщины МЖП, но не показал значимости фактор толщины МЖП более 30 мм; отреагировал фактор имплантации ЭКС после ЭСА, но при этом не выявлено влияния полной АВ-блокады в периоперационном периоде.

12. На рисунке 12 при анализе степени МН показано, что 76% пациентов имели 0-I степень. Как проводилась оценка в состоянии покоя или при провокационных тестах? Тк в большинстве случаев SAM-индуцированная митральная регургитация имеет место быть у пациентов со значимой обструкцией ВТЛЖ.

13. Прокомментируйте пожалуйста методику и показания к ней у пациента, которому выполнена РЧ абляция МЖП по поводу резидуальной обструкции.

14. Имеет место диссонанс между выводом 5 (в котором показаны хорошие результаты АСА у пациентов моложе 35 лет) и практической рекомендацией 4, в которой говорится, что данную опцию нужно использовать только в случае невозможности выполнения миоэктомии. Тем более, что никакого сравнительного анализа с миоэктомией в работе не выполнялось.

Однако, следует отметить, что все представленные замечания носят непринципиальный и дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Каштанова Максима Геннадьевича «Этаноловая септальная абляция одинаковой дозой спирта у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия, является законченной научно - квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, содержащей решение актуальной задачи, имеющей научно-практическое значение для сердечно - сосудистой хирургии и кардиологии. Работа направлена на улучшение результатов хирургического лечения больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, что имеет существенное значение для практической кардиохирургии, эндоваскулярной хирургии, кардиологии и медицинской науки. На основании выполненных автором исследований разработан и внедрен в клиническую практику новый подход к

этаноловой септальной аблации, показана эффективность, воспроизводимость и безопасность их применения.

Исследование характеризуется научной новизной, адекватностью использования исследуемого метода, обеспечивших объективность и достоверность полученных результатов. По своей актуальности, методическому уровню, новизне, обоснованности научных положений, выводов и практической значимости, их представлению в рецензируемых изданиях, работа соответствует критериям и п. 9, 10, 11, 12, 13, 14, указанным в Положении о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в редакции постановления Правительства № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Каштанов Максим Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия.

Отзыв направлен в Диссертационный совет Д208.061.06 при Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Директор Института патологии кровообращения
НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, Богачев-Прокофьев Александр Владимирович

630055, Российская Федерация,
обл. Новосибирская, г. Новосибирск
ул. Речкуновская, д. 15; тел.: +7 (913) 753-95-46.
e-mail: bogachev.prokophiev@gmail.com, a_bogachev@meshalkin.ru

Подпись д. м. н. Богачева-Прокофьева А.В. заверяю:
Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ»

Романов Александр Борисович

09.04.2021₂

