

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Благовой Ольги Владимировны на диссертацию Топчян Арпи Грайровны на тему «Оценка эффективности криобаллонной изоляции устьев лёгочных вен у пациентов с рецидивами тахикардий», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

### Актуальность исследования

На долю мерцательной аритмии (МА), ввиду высокой распространенности и многократного увеличения частоты таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, приходится значимая часть социально-экономического бремени системы здравоохранения. Методы современной кардиологии направлены на предупреждение осложнений МА и повышение качества жизни пациентов. Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) мышечных муфт лёгочных вен (ЛВ) радикально не решает проблемы МА, но является одним из основных на сегодня методов устранения аритмии. Технология криобаллонной абляции (КБА) устьев ЛВ более проста в исполнении в сравнении с РЧА, для нее характерны четко ограниченное повреждение, меньшая тромбогенность, лучшая переносимость процедуры, но и высокая стоимость. В связи с этим распространенность процедуры уступает РЧА, в немногих клиниках России она является основным видом лечения МА, что делает особенно ценным детальный анализ опыта НМИЦ профилактической медицины в этой области.

Эффективность криобаллонной технологии в целом была изучена в крупном рандомизированном исследовании FIRE and ICE и оказалась сопоставимой с РЧА (порядка 65% через год), однако несомненный интерес представляли бы данные об эффективности процедуры в НМИЦ ПМ, в том числе с применением усовершенствованных катетеров второго поколения. В работу включен только 41 больной с рецидивами МА либо развитием других предсердных аритмий (трепетание, предсердная тахикардия), потребовавших повторного вмешательства. Относительно небольшое число больных способствовало тому, что автором был сделан акцент на анализе электрофизиологических причины утраты

эффекта изоляции (проведен для 158 легочных вен), поскольку клиническая эффективность катетерной абляции устьев ЛВ значительно зависит от устойчивости достигнутой изоляции мышечных муфт ЛВ; анатомические особенности устьев ЛВ, биофизика криоабляции, параметры процедуры абляции в отдельности могут влиять на изоляцию ЛВ. Вместе с тем, анализа клинических предикторов неэффективности процедуры автор не проводит, что является определенным недостатком работы – исходно пациенты с утратой эффекта отбирались из когорты более чем 500 больных, которым выполнена криоабляция, и это позволяло набрать полноценную группу сравнения и провести сопоставление клинических характеристик больных с хорошим эффектом от процедуры и без него.

Актуальность исследования высока в первую очередь для специалистов, непосредственно выполняющих процедуру изоляции ЛВ, и определяется комплексным изучением параметров, приводящих к достижению устойчивой изоляции мышечных муфт ЛВ при КБА с применением криобаллона второго поколения. Несомненным преимуществом этой работы в отношении доступных единичных зарубежных публикаций по данной тематике является целостное изучение параметров и показателей первичной процедуры КБА ЛВ в сопоставлении с анатомическими данными ЛВ.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Это первое проспективное исследование по изучению взаимосвязи клинической эффективности процедуры КБА ЛВ с электрофизиологическими, биофизическими и перипроцедуральными показателями первичной криобаллонной изоляции с применением криобаллона второго поколения. Установлено прогностическое значение достижения температуры криобаллона ниже  $-45,5$  градусов Цельсия в отношении устойчивой изоляции мышечных муфт ЛВ.

Исследовалась ассоциация между анатомическими показателями устьев ЛВ и достижением эффективной изоляции мышечных муфт ЛВ и установлено отсутствие связи между вариабельностью геометрии устьев ЛВ и стабильностью

изоляции мышечных муфт ЛВ. Наиболее значимым научным результатом работы представляется доказанная автором ключевая роль нарушения изоляции мышечных муфт ЛВ и возвратной активности в ЛВ в отношении рецидива ФП после процедуры первичной КБА ЛВ. Важным научным и практическим результатом исследования является также доказательство снижения эффекта КБА при персистирующей форме: установлено, что персистирующая форма МА у пациентов, перенесших первичную процедуру КБА ЛВ, является достоверным предиктором возврата аритмии после повторной катетерной аблации МА.

### **Достоверность результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации**

Точно сформулированные задачи исследования, детально разработанный алгоритм, достаточное для выполнения задач исследования число наблюдений (158 ЛВ у 41 пациента), применение современных клинических, лабораторно-инструментальных, неинвазивных/ инвазивных методов диагностики и лечения, детальный анализ с применением современных статистических методов и программ (SPSS версия 23) обосновывают достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Научно-практическая значимость диссертационной работы А.Г.Топчян в условиях стремительно растущего количества выполненных процедур КБА устьев ЛВ несомненна. Полученные результаты расширяют понимание взаимосвязи между показателями первичной процедуры КБА устьев ЛВ, устойчивостью изоляции мышечных муфт ЛВ и клинической эффективностью процедуры криобаллонной изоляции ЛВ. Показано значение оптимального транссептального доступа для устранения влияния многообразия анатомии устьев ЛВ на эффективность процедуры КБА устьев ЛВ, что определяет его научную (отсутствие взаимосвязи между вариабельностью анатомии устьев ЛВ и устойчивостью изоляции мышечных муфт ЛВ) и практическую (упрощение

выполнения процедуры КБА) значимость. Подтверждена целесообразность применения стандартных критериев подбора пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по катетерному лечению пациентов с ФП для проведения эффективной и безопасной процедуры КБА устьев ЛВ. Рациональность индивидуализированной тактики объема инвазивного вмешательства у пациентов с рецидивами тахиаритмий после первичной КБА устьев ЛВ не вызывает сомнений. Высокая информативность и простота разработанного протокола регистрации параметров КБА дает возможность его системного регулярного применения в рутинной клинической практике в стационарах, занимающихся КБА. Накопление данных криобаллонной изоляции мышечных муфт ЛВ создаст предпосылки для будущего более масштабного исследования с возможностью оценки эффективности процедуры КБА устьев ЛВ на большей выборке и выявлению новых независимых предикторов эффективной изоляции мышечных муфт ЛВ с применением криобаллона второго поколения.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 96 страницах печатного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, двух глав собственного исследования (материал и методы исследования, результаты исследования), обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 12 таблиц и 33 рисунка. Список литературы состоит из 171 источника, из них 10 российских и 161 зарубежных. Доля отечественных исследований мала, что отчасти отражает отсутствие актуальной российской информации по теме исследования, но, вероятно, могла бы быть несколько выше. Список литературы изложен в порядке цитирования, что не является традиционным для диссертаций и несколько затрудняет чтение. Кроме того, доля работ за последние 5 лет (2014-2019) в списке литературы составила около 25% за счет цитирования большого количества работ, имеющих историческое значение, и могла бы быть повышена за счет привлечения большего количества публикаций непосредственно по теме исследования.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, четко сформулированы задачи диссертационной работы, изложены данные, свидетельствующие о научно-практической значимости работы, представлены положения, выносимые на защиту. В цели работы отсутствует указание на то, что процедура криобаллонной аблации выполнялась для лечения фибрилляции предсердий (что само собой разумеется для автора, но не ясно из формулировки).

Обзор литературы представляет собой развернутое изложение современного состояния представлений о МА. Он написан достаточно четко и логично, хотя и нуждается в некоторой редакционной правке (как и текст диссертации в целом). Прослеживается внутреннее единство обзора с логическим чередованием разделов, которые в полном объеме охватывают все аспекты изучаемой проблемы, разделы обзора четко соответствуют дальнейшему содержанию диссертации и не содержат ничего лишнего. Представлена эволюция теорий патогенеза МА (вслед за многими интервенционными аритмологами автор отдает предпочтение эктопической теории, однако вопрос соотношения эктопических и волновых механизмов МА нельзя считать решенным, о чем говорит и далеко не 100% эффект аблации), характеристики мышечных муфт ЛВ, основные направления лечения МА. В завершение обзора хотелось бы видеть краткое заключение, из которого бы четко вытекала несомненная актуальность предпринятого исследования.

Во второй главе «Материал и методы исследования» представлены клинические данные 41 пациента, включенного в исследование. При изложении критериев включения автор сообщает о том, что они соответствовали рекомендациям, – однако целесообразно непосредственное перечисление данных критериев, поскольку по результатам исследования делается вывод об адекватности отбора на процедуру. Для кардиолога этот аспект является одним из самых важных. В частности, в условиях недостаточной доступности аблации вызывает некоторые сомнения упомянутый автором критерий резистентности к антиаритмической терапии – неэффективность хотя бы одного (!) препарата; не описана та антиаритмическая терапия, которую пациенты получали до направления на криоаблацию, как и многие другие клинические характеристики больных, целостное представление о которых не сложилось по материалам данной главы. К «сопутствующим» МА заболеваниям автор относит как гипертонию, ИБС,

миокардит (основные заболевания, которые являются непосредственной причиной МА), так и ОНМК, сердечную недостаточность (осложнения основного заболевания и самой МА), что лишено логики и не оправдано с клинической точки зрения. Вызывают вопросы отдельные сведения о больных – нормальный в среднем размер левого предсердия (4 см) при значительно увеличенном его объеме (129 мл).

Достаточно четко описаны дизайн исследования, критерии исключения из исследования, методы лабораторно-инструментальной диагностики, тактика пред- и послеоперационного ведения (однако остается не совсем понятным, какова была антиаритмическая терапия после операции). Отдельно представлены методика выполнения первичной процедуры КБА устьев ЛВ с подробным изложением системы криоизоляции (что безусловно необходимо и представляет несомненный интерес для неспециалиста), стратегия ведения пациентов с рецидивами тахиаритмий. Описан алгоритм определения анатомических параметров ЛВ по данным мультиспиральной компьютерной томографии левого предсердия и ЛВ с контрастированием. Подробно изложены методы статистического анализа данных, которые выбраны адекватно и позволили решить задачи исследования.

Третья глава «Результаты», которая традиционно является основной в диссертации, занимает лишь 11 страниц текста (включая рисунки и таблицы), что представляется недостаточным. В главе приведены данные первичной криобаллонной изоляции мышечных муфт ЛВ, показатели анатомии устьев ЛВ для анатомических групп ЛВ и групп ЛВ с возвратной спайковой активностью и без. Также представлены клинические показания к повторной процедуре катетерной изоляции МА в сочетании с результатами повторного картирования ЛВ. Определена прогностическая роль порогового значения достижения температуры криобаллона ниже  $-45,5$  градусов Цельсия при воздействии. Вместе с тем автором не проводился анализ клинических предикторов неэффективности процедуры, что обусловлено узкими задачами исследования. Несмотря на отсутствие группы сравнения, корреляции утраты эффекта и неэффективности повторной процедуры с клиническими параметрами могли быть изучены и в данной работе.

Обсуждение результатов (четвертая глава) содержит сопоставление собственных данных с данными мировой литературы, в котором автор предлагает

убедительные объяснения полученных сходств и различий и демонстрирует глубину погружения в проблему. В частности, обоснованным выглядит предположение о том, что применяемая в клинике методика пункции межпредсердной перегородки нивелировала значение анатомических особенностей легочных вен. Получает логичное объяснение роль выявленного автором предиктора эффективности процедуры (минимальная температура катетера -45,5 градусов, которую следовало бы внести и в практические рекомендации по методике процедуры). Одним из самых значимых выводов работы является установленная автором (в соответствии с данными других работ) четкая корреляция утраты клинического эффекта с утратой изоляции ЛВ. Заслуживают отдельного обсуждения и случаи несоответствия этих двух параметров, которые встречались в работе – в частности, причины рецидивов аритмии у тех 10% больных, у которых не было прорыва изоляции.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, отражают суть научной работы и в полной мере соответствуют поставленным задачам.

Из замечаний по оформлению работы: не только в тексте, но и в подписях к каждому рисунку стоило бы добавить ссылки на источник, поскольку не всегда понятно, какой рисунок является авторским, а какой цитируется.

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку работы, нет.

### Заключение

Диссертация Топчян А.Г. «Оценка эффективности криобаллонной изоляции устьев лёгочных вен у пациентов с рецидивами тахиаритмий», выполненная под руководством доктора медицинских наук Давтяна Карапета Воваевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для кардиологии, а именно: дана оценка взаимосвязи между параметрами первичной процедуры КБА

устьев ЛВ и ее клинической эффективностью, выявлен предиктор устойчивой изоляции устьев ЛВ методом КБА с применением криобаллона второго поколения.

Диссертационная работа Топчян Арпи Грайровны полностью соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры факультетской терапии №1  
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет),

доктор медицинских наук, доцент

Благова Ольга Владимировна

Подпись д.м.н., доцента О.В. Благовой «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская О. Н.

25.09.2019

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д 8, стр.2

Тел.: +7 (495) 662-95-73

<http://www.sechenov.ru/>,

E-mail: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)



## В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Толчан Арпи Грайровны на тему: «Оценка эффективности крибаллонной изоляции устьев лёгочных вен у пациентов с рецидивами тахикардий» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

| Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство | Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии) | Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)   | Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва) | Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)   |
|--|---|--|---|--|
| Благова Ольга Владимировна, 1974 г.р., Российская Федерация    | доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, мед. науки, доцент   | Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства | профессор   | <p>1. Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости сердца в клинической практике. А.В. Недоступ, О.В. Благова. Москва, Мед-ПрессИнформ 2014 (8-е изд., испр. и доп.).</p> <p>2. Благова О.В., Недоступ А.В., Сулимов В.А., Коган Е.А., Куприянова А.Г., Зайденов В.А., Донников А.Е., Кадочникова В.В. «Идиопатические" аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения». Кардиология 2014; 54;4: с. 28-38.</p> <p>3. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sulimov V.F. et al.</p> |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | <p>здравоохранения<br/>Российской Федерации<br/>(Сеченовский<br/>университет), г. Москва,<br/>профессор кафедры<br/>факультетской терапии<br/>№1 лечебного<br/>факультета</p> | <p>Myocardial biopsy in "idiopathic" atrial fibrillation and other arrhythmias: nosologically diagnosis, clinical and morphological parallels, and treatment. Journal of atrial fibrillation 2016; 9:1: p.24-29.</p> <p>4. Blagova O, Nedostup A, Shumakov D, Poptsov V, Shestak A, Zaklyasminskaya E. Dilated cardiomyopathy with severe arrhythmias in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: from ablation to heart transplantation. J Atr Fibrillation 2017;9(4): p. 39-42.</p> <p>5. Благова О.В., Недоступ А.В. Классификация некоронарогенных заболеваний сердца: наш взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал 2017. 2; 142; с. 7-21.</p> |
|--|--|---|--|

Подпись официального оппонента: \_\_\_\_\_



Благова Ольга Владимировна

«06» августа 2019г.

Подпись д.м.н., профессора О.В. Благовой «ЗАВЕРЯЮ»:  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый  
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет),  
д.м.н., профессор




Воскресенская О.Н.