

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию Арутюняна Грайра Гагиковича на тему «Оценка эффективности неинвазивной вентиляции легких в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после катетерной абляции устьев легочных вен у пациентов с обструктивным апноэ сна», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3. 1.20 – «Кардиология»

Актуальность темы диссертационной работы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма. Довольно редко ФП бывает идиопатической, т.е. возникает при отсутствии клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Значительно чаще ФП возникает при артериальной гипертензии, ИБС, ХСН, пороках митрального клапана, заболеваниях миокарда, кардиомиопатиях. К факторам, предрасполагающим к развитию ФП, относят тиреотоксикоз, ожирение, хронические обструктивные заболевания легких, инфекции, алкоголь и тромбоэмболию ветвей легочной артерии. Одним из наиболее значимых факторов риска является обструктивное апноэ сна (ОАС). ОАС — это заболевание, характеризующееся эпизодами частичного или полного перекрытия верхних дыхательных путей во сне, что приводит к остановке дыхания во сне. Нарушение регуляции вегетативной нервной системы, механическое растяжение миокарда, ишемия миокарда и активация путей воспаления – основные факторы повышенного риска возникновения аритмий у пациентов с ОАС. Одним из важнейших осложнений ФП является кардиоэмболический инсульт, приводящий к высокой смертности и инвалидизации. В связи с этим больным с ФП показано комплексное многофакторное лечение, направленное на воздействие на ЧСС и систему коагуляционного гемостаза для профилактики эмболических событий. Помимо медикаментозной терапии широко используются инвазивные методики. В частности, таким методом является катетерная абляция

мышечных муфт легочных вен (ЛВ), направленная на устранение основного запускающего фактора ФП и предупреждение новых эпизодов ФП. Как известно, современная классификация ФП включает: впервые возникший пароксизм ФП; рецидивирующую форму ФП, которая может быть пароксизмальной и персистирующей (устойчивой); постоянную ФП распространенностью, влиянием на заболеваемость и риск сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому при ведении пациентов с ФП необходимо учитывать также и задачи предотвращения пароксизмов и развития постоянной формы ФП.

В связи с этим можно говорить о том, что диссертационная работа Арутюняна Г. Г. выполнена на актуальную тему совершенствования подходов к диагностике, профилактике и прогнозированию рецидивов ФП.

Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов

Научная новизна исследования заключается в определении автором взаимосвязи ФП и ОАС у группы пациентов с пароксизмальной ФП, которым проводилось катетерное лечение ФП, т.е. в своей работе автор объединил очень важные и современные подходы к ведению пациентов с ФП: использование методики катетерной аблации в сочетании с сопроводительной терапией неинвазивной фибрилляцией легких у больных с фактором риска ФП обструктивным апное сна.

Следует отметить, что это первое проспективное, рандомизированное исследование в России, в которой изучалась эффективность катетерного лечения ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП и сопутствующим ОАС средней и тяжелой степени в группах с применением СРАР-терапии и без применения СРАР-терапии.

Практическая значимость полученных результатов заключается в расширении информации о частоте выявления ОАС при пароксизмальной ФП, прогностическом значении ОАС в этой клинической ситуации и о возможности применения определенных лечебных тактик для достижения длительной ремиссии ФП после катетерного лечения. Установлено, что частота

распространенности ОАС составила 56,7%. Показано преобладание средней и тяжелой степени тяжести ОАС среди больных с ФП и ОАС – 40,9% и 23,6%, соответственно, а проводимая СРАР-терапия достоверно уменьшает риск рецидива ФП после катетерного лечения ФП – отношение шансов (ОШ) 0,10; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,02–0,46.

Практически значимым следует признать обоснование автором целесообразности использования тактики ведения пациентов с пароксизмальной формой ФП и высоким риском ОАС, предусматривающей проведение кардиореспираторного мониторинга, СРАР-терапии и антиаритмической терапии, контроль факторов риска, а также то, что автором показана необходимость проведения кардиореспираторного мониторинга пациентам с ИМТ $\geq 28,9$ кг/м² для диагностики ОАС.

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

Достоверность и высокая степень обоснованности научных положений подтверждается тем, что автором выполнено проспективное, рандомизированное интервенционное исследование, а протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Автором были четко определены критерии включения и исключения, подбор пациентов для проведения катетерного лечения ФП проводился согласно «Клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств» (2013).

Распространенность обструктивных дыхательных нарушений во сне исследована у большого числа пациентов (231), перенесших процедуру катетерной аблации ФП. Оценка эффективности СИПАП-терапии проводилась у 60 пациентов, а само исследование проводилось в течение 3

лет. Все это говорит о достоверности и обоснованности данных, представленных в диссертации.

По результатам исследования сделаны 5 выводов и даны 3 практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, в целом хорошо сформулированы, отражают суть научной работы и соответствуют цели и поставленным задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в т. ч. 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК, в которых достаточно полно представлены основные результаты исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, также можно считать вполне обоснованными. Они соответствуют цели и задачам исследования, сформулированным в начале работы над диссертацией.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация представлена на 110 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 11 отечественных и 143 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 40 рисунками.

В разделе «Введение» дано логичное изложение актуальности проблемы, четко обозначены цель и задачи исследования, сформулированы положения, которые автор выносит на защиту.

В обзоре литературы автор представил подробный обзор работ по данной теме. Несмотря на то, что объем исследований в этой области достаточно большой, автору удалось выделить основные работы, которые напрямую связаны с темой диссертации. Особое внимание в обзоре было уделено эпидемиологии, классификации, патогенезу, клиническому течению и лечению ФП и ОАС. Детально описаны механизмы повреждения при ОАС, их

роль в аритмогенезе. Также был проведен анализ исследований, не только касавшихся взаимосвязи ФП с ОАС, но и эффективности коррекции ОАС для предупреждения рецидива ФП, что в контексте выполняемой работы было необходимо.

Вторая глава диссертации посвящена материалу и методам исследования. Представлены алгоритм исследования, критерии включения и исключения пациентов из исследования, количество визитов в течение 12 месяцев, методы лабораторно-инструментальной диагностики, методы катетерной аблации устьев ЛВ. Детально описана методика проведения кардиореспираторного мониторингования, приведены критерии оценки степени тяжести ОАС, методика проведения СРАР-терапии у пациентов с сопутствующим ОАС средней и тяжелой степени. Подробно описаны методы статистического анализа данных.

В третьей главе представлены результаты исследования. Эта глава, безусловно, представляет особый интерес. Всего в скрининг ОАС был включен 231 пациент, но в дальнейшем были проанализированы данные 224 больных. Среди них 50,5% (n=113) были мужского пола. Процент курящих составил 25,1% (n=50). Более 2/3 пациентов (n=158) имели АГ, 46,4% больных (n=104) страдали ожирением, 8,7% (n=17) сахарным диабетом, 3,4% ИБС. Средний размер ЛП по данным трансъракальной ЭхоКГ составил $40 \pm 4,3$ мм, ФВ ЛЖ $62,6 \pm 5,9$ %. Обструктивные нарушения дыхания во сне по результатам были выявлены у 56,7% (n=127) пациентов. Среди них доля ОАС средней и тяжелой степени составила 40,9% (n=52) и 23,6% (n=30). Эти данные являются ценными, так как дают представление о «портрете» пациентов с ФП и ОАС. Автором также изучались предикторы наличия ОАС у пациентов с пароксизмальной ФП, перенесших процедуру катетерной аблации мышечных муфт ЛВ. Показано, что независимым предиктором наличия ОАС является индекс массы тела (ИМТ) $\geq 28,9$ кг/м².

Важные данные автор получил при исследовании 12-месячной эффективности катетерной аблации пароксизмальной формы ФП. С учетом высокой распространенности и ФП, и АГ, а также известной информации о

недостаточном контроле АД у пациентов с АГ как в популяции, так и в отдельных группах, очень важным можно считать то, что автором была выявлена ассоциация возврата аритмии после катетерного лечения пароксизмальной формы ФП с наличием сопутствующей артериальной гипертонии (ОШ 24,08, 95% ДИ: 2,21–261,24), что интересно с научной точки зрения, но является важным ориентиром и практических действий врача.

В данной главе приводятся данные и о течении пароксизмальной ФП у пациентов с сопутствующим ОАС средней и тяжелой степени с и без применения СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – терапия с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях). Длительность анамнеза аритмии у больных СИПАП-группы составила 48 мес., в контрольной группе 27 мес. 52,5% пациентов СИПАП-группы и 60% пациентов контрольной группы были мужчины ($p=0,582$). Из сопутствующих патологий в обеих группах наиболее часто встречались АГ (82,5% vs 65%, $p=0,130$), ожирение I и II степени (54% vs 55%, $p=0,754$). Несмотря на сопоставимую частоту АГ, при сравнении проводимой антигипертензивной терапии, количество принимаемых антигипертензивных препаратов у пациентов СИПАП-группы было достоверно больше (2 vs 1, $p=0,001$). Эти данные еще раз подчеркивают необходимость тщательного контроля АД у таких пациентов.

Вполне ожидаемые, но, конечно, важные результаты были получены при многофакторном анализе. По результатам многофакторного анализа предикторами возврата аритмии у пациентов, перенесших процедуру катетерной аблации мышечных муфт ЛВ в связи с пароксизмальной формой ФП, и сопутствующим ОАС являлись гипертоническая болезнь и некорригированное ОАС.

В четвертой главе «Обсуждение результатов исследования» автор с успехом демонстрирует свои способности к сопоставлению собственных данных с данными литературы. Следует отметить, что и в этой главе, и в других главах диссертации, автор обосновывает полученные результаты, выдвигает свои

объяснения имеющимся фактам, а также предлагает гипотезы. Именно этот научный подход автора не просто констатирующий факты, а рассуждающего о причинах того или иного явления, события или результата, является большим достоинством диссертации и автореферата, который полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет. Хотелось бы, чтобы число отечественных источников было больше. Также, учитывая важность контроля уровня АД, что отражено и в выводах, и в практических рекомендациях, было бы интересно получить информацию о характеристиках АГ у обследованных пациентов (вариабельность, степень ночного снижения и др.), что может стать предметом исследования в будущих работах автора.

Выводы полностью соответствуют полученным результатам и подчеркивают научную и практическую значимость выполненной работы.

Заключение

Диссертация Арутюняна Г.Г. «Оценка эффективности неинвазивной вентиляции легких в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после катетерной аблации устьев легочных вен у пациентов с обструктивным апноэ сна», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН Драпкиной Оксаны Михайловны и доктора медицинских наук, доцента Давтяна Карапета Воваевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «Кардиология», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научно-практической задачи медицины – изучение неблагоприятной прогностической значимости ОАС, определение его предикторов у пациентов с пароксизмальной формой ФП и оценка влияния СРАР-терапии на отдаленную эффективность катетерного лечения ФП, что имеет большое практическое значение для кардиологии.

Диссертационная работа Арутюнян Грайра Гагиковича по актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует всем требованиям ВАК, в т. ч. п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции от 21 апреля 2016 года №335, от 05 августа 2016 года №748 и др.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Арутюнян Г. Г., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (Кардиология).

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

доктор медицинских наук, профессор


Кисляк Оксана Андреевна


Подпись доктора медицинских наук, профессора О.А. Кисляк «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова,

кандидат медицинских наук, доцент





Демина О. М.

« 07 » 09 2022 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва,

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Стростовитянова, дом 1.

Телефон: +7 495 434-05-43

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Web-сайт: <https://rsmu.ru/>

В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01),

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

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Арутюняна Грайра Гагиковича на тему: «Оценка эффективности неинвазивной вентилляции легких в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после катетерной аблации устьев легочных вен у пациентов с обструктивным апноэ сна» по специальности 3.1.20. – 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 предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Кисляк Оксана Андреевна, 19.06.1954, Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 - кардиология, 14.01.04 - внутренние болезни, мед. науки, профессор	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения	Заведующая кафедрой факультетской терапии лечебного факультета	1. Кисляк О.А., Атаканова А.Н., Тарас Е.С., Касатова Т.Б. Антитромботическая терапия у пациентов с хроническими коронарными синдромами и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Лечебное дело. Лечебное дело 2020. №4. С. 28–37 2. Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О. Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Зваргау Н.Э., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Рагова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А.,

		<p>Российской Федерации, г. Москва, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.</p>	<p>Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.П. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. №3. С. 149–218.</p> <p>3. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д., Агеев Ф.Т., Кисляк О.А., Стрюк Р.И., Недогода С.В., Орлова Я.А. роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертонии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение. Атмосфера. Новости кардиологии 2020. №1. С. 20–29.</p> <p>4. Кисляк О.А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в свете современных рекомендаций и результатов наблюдательных исследований. Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 95–99</p> <p>5. Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Яхно Н.Н., Чазова И.Е., Боголепова А.Н., Галявич А.С., Гераскина Л.А., Емелин А.Ю., Захаров В.В., Кисляк О.А., Кулеш А.А., Левин О.С., Подзолков В.И., Привалова Е.В., Ших Е.В.</p> <p>Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. Системные гипертензии. 2021. Т. 18. № 1. С. 5–12.</p>
--	--	--	---

Согласна на обработку персональных данных

Подпись официального оппонента:

Кисляк О. А.

« 17 »

08

2022г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора О.А. Кисляк
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
кандидат медицинских наук, доцент

Демина О. М.

