

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор федерального
государственного бюджетного научного
учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»,
академик РАН
О.Л.Барбараш

« 18 » января 2024 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» о научно-практической значимости диссертации Шелемехова Алексея Евгеньевича на тему «Эффективность катетерного лечения «идиопатической» формы фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная наджелудочковая тахикардия, встречающаяся в 1-2% от общей популяции. Известно, что наличие у пациента фибрилляции предсердий в 5 раз увеличивает риск развития инсульта, и, несмотря на прием антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений, риск их возникновения сохраняется.

Очень часто этиология появления данной аритмии остается невыясненной и в таком случае фибрилляция предсердий называется «идиопатической». В связи с этим соискатель и посвятил свою работу изучению этого вопроса, пытаясь увязать источник аритмии с

более подробным изучением гистологических изменений в миокарде, в том числе и воспалительного характера, выявленных с помощью оценки биопсийного материала, и динамику провоспалительных цитокинов, определяемых в периферической крови пациентов, подвергаемых катетерному лечению. Вместе с тем диссертационная работа Шелемехова А.Е. посвящена анализу эффективности наиболее современного на сегодняшний день метода лечения, а именно катетерной аблации, в зависимости от полученных выбранных параметров.

В работе делаются акценты на то, что сих пор нет единого мнения по вопросам причин возникновения, поддержания и прогрессирования аритмии у пациентов. К тому же немаловажным остается вопрос того, что именно влияет на развитие аритмии, а тем более эффективность катетерного лечения у пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий. Автор в своей работе пытается понять какие факторы могут влиять на эффективность проводимого оперативного лечения с увязкой имеющихся гистологических изменений в миокарде.

Диссертационная работа Шелемехова А.Е. посвящена решению важной задачи современной кардиологии, а именно определению эффективности катетерной аблации «идиопатической» фибрилляции предсердий в зависимости от наличия и характера гистологических изменений, а также динамики провоспалительных маркеров периферической крови, и характеризуется научной новизной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе Шелемехова А.Е. проведена оценка эффективности катетерной аблации «идиопатической» фибрилляции предсердий в зависимости от наличия, характера и динамики гистологических изменений, а также уровня биохимических маркеров воспаления.

Проведение биопсии миокарда правого желудочка и забор периферической крови позволило автору достоверно выявить наличие и характер гистологических изменений, в том числе воспалительного характера, сопряженных с наличием экспрессии вирусных антигенов кардиотропных вирусов. Оценке зависимости эффективности катетерного лечения от характера гистологических изменений посвящен большой раздел исследования. Также существенная часть работы была отведена на определение и анализ уровней и динамики биохимических маркеров воспаления периферической крови, что позволило на основании этих данных разработать способ диагностики хронического лимфоцитарного миокардита, а также способ отбора пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий для проведения успешного катетерного лечения.

Достоверность новизны научных положений, выводов и рекомендаций исследования

Результаты, полученные Шелемеховым А.Е. в ходе работы, а также сформулированные научные положения, выводы и рекомендации обладают необходимой

степенью научной новизны и имеют очевидную научно-практическую ценность.

Достоверность результатов исследования основана на большом количестве предварительно проанализированных больных (1789 пациентов с «идиопатической» ФП), из которых были отобраны 114 больных с дальнейшим включением в исследование. Всем этим пациентам выполнены высокотехнологичные методы обследования и лечения. Выбранные методы статистического анализа удовлетворяют требованиям, предъявляемым к оценке и анализу полученных данных в ходе проведенного исследования.

В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования были использованы труды отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения фибрилляции предсердий и оценки гистологических изменений в миокарде, в том числе и воспалительного характера.

В качестве основных методов исследования использовались: внутрисердечное электрофизиологическое исследование и катетерная абляция с использованием навигационной системы, эндомиокардиальная биопсия с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, твердотельный иммуноферментный анализ периферической крови для определения уровней биохимических маркеров воспаления. Для оценки эффективности катетерной абляции применялись стандартные методы послеоперационного наблюдения (ЭКГ в динамике, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру через 1, 3, 6 и 12 месяцев).

Впервые была сформирована и проанализирована база данных пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий, у которых с помощью биопсии и дальнейшего гистологического и иммуногистохимического методов исследований определены различные морфологические изменения в миокарде и профиль биохимических маркеров воспаления.

Автором был разработан многоступенчатый алгоритм отбора для проведения катетерного лечения пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий, а также способ для неинвазивной диагностики хронического миокардита.

Впервые была дана характеристика гистологических изменений в миокарде у пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий. Также впервые обнаружены новые лабораторные прогностические критерии рецидива аритмии при разных формах фибрилляции предсердий после катетерного лечения, что может быть использовано для стратификации пациентов по группам риска.

Выводы и практические рекомендации вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и являются решением поставленных задач.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В основу диссертационной работы включен анализ данных 114 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от клинической формы аритмии согласно современным рекомендациям. В разделе, в котором эффективность катетерного лечения оценивалась в зависимости от динамики гистологических изменений через 6 месяцев, включено 48 пациентов. Для оценки эффективности в зависимости от уровня и динамики

биохимических маркеров воспаления отобрано 59 пациентов. Размеры выборки и сформированных подгрупп достаточны для получения статистически достоверных результатов, подтверждающих основную гипотезу. Критерии включения, методы катетерных вмешательств, лабораторных исследований соответствуют целям и задачам диссертационной работы, их анализ современен и информативен. В силу этого полученные результаты демонстративны и убедительны.

На основании анализа клинических, инструментальных, исследований выявлены достоверные данные о высокой эффективности катетерного лечения «идиопатической» фибрилляции предсердий у больных с различными гистологическими изменениями, в том числе и воспалительного характера, а также наличии и характере экспрессии антигенов кардиотропных вирусов, уровне и динамике биохимических маркеров воспаления. Полученные автором результаты подтверждены высоким уровнем статистической обработки полученных данных, с учетом принципов научно-доказательной медицины.

Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, глав собственных результатов и их обсуждения, списка литературы из 86 источников. Полноценно иллюстрирована рисунками и таблицами. Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, научно обоснованы, соответствуют целям и задачам исследования.

Научная и теоретическая значимость

На основании проведенного исследования показано, что катетерное лечение пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий и выявленными по данным эндомиокардиальной биопсии воспалительными изменениями в миокарде и вирусными антигенами является оправданным, обладает приемлемой эффективностью и позволяет повысить качество жизни пациентов. Результаты работы расширяют представления о распространенности и роли воспаления в миокарде у больных с «идиопатической» фибрилляцией предсердий, что является основанием для разработки новых подходов к лечению этого заболевания.

Пациентам с «идиопатической» фибрилляцией предсердий без выявленного всеми доступными методами основного заболевания необходимо предполагать наличие хронического воспалительного процесса, вероятно, связанного с наличием антигенов кардиотропных вирусов, с целью определения тактики обследования и подготовки пациента к проведению катетерной аблации. Катетерная аблация не противопоказана пациентам с «идиопатической» фибрилляцией предсердий вне зависимости от наличия хронического лимфоцитарного миокардита и выявленных антигенов кардиотропных вирусов.

Во время проведения интервенционного вмешательства в рамках диагностического поиска основного заболевания целесообразно проводить эндомиокардиальную биопсию у больных с «идиопатической» фибрилляцией предсердий с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Обнаружены новые лабораторные прогностические критерии рецидива аритмии при

разных формах фибрилляции предсердий после катетерного лечения, что может быть использовано для стратификации пациентов по группам риска. Так, у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий перед выполнением РЧА целесообразно определять интерлейкин 33, а у пациентов с длительно персистирующей формой – растворимый ST2, уровни которых $>0,256$ пг/мл и $>23,8$ нг/мл, соответственно, являются предикторами рецидива аритмии после операции.

На основе комплексного анализа результатов гистологического и иммуногистохимического исследований и уровня биохимических маркеров воспаления получено 2 патента. Способ диагностики хронического активного лимфоцитарного миокарда у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий позволяет на основании уровней сердечного миозин-связывающего белка С более 0,218 нг/мл и стимулирующего фактора роста 2 более 22,06 нг/мл прогнозировать наличие хронического активного миокардита. Способ отбора пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий на проведение эффективного катетерного лечения основан на измерении уровня стимулирующего фактора роста 2, и при его увеличении более 23,8 нг/мл прогнозируют развитие рецидива в течение 12 месяцев после операции.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Разработан способ диагностики хронического активного лимфоцитарного миокардита на основании оценки уровней биохимических маркеров воспаления (сердечный миозин-связывающий белок С и стимулирующий фактор роста 2), а также способ прогнозирования развития рецидива аритмии в течение 12 месяцев после катетерного лечения по уровню растворимого ST2. По результатам проделанной работы получены два патента (патент № 2739321 С1, патент № 2749552 С1).

Основные результаты диссертации, практические рекомендации о необходимости выполнения катетерного вмешательства по поводу «идиопатической» ФП рекомендуется внедрять в практическую работу врачей кардиологов, аритмологов и сердечно-сосудистых хирургов на стационарном этапе оказания медицинской помощи. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе студентов высших учебных заведений и факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 123 страницах печатного текста, иллюстрирована 17 рисунками и содержит 28 таблиц, оформлена в соответствии с ГОСТом и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводы, практические рекомендации, список литературы. Последний представлен 86 литературными источниками (из них 74 зарубежных). Список цитируемой литературы состоит из достаточного количества научных источников, посвященных изучению диагностики и методам лечения фибрилляции предсердий.

Материалы диссертации хорошо представлены на региональных, всероссийских и международных конференциях. Автор в ходе выполнения научной работы получил результаты, обладающие актуальностью, научной и практической значимостью, что позволило представить их перед научной общественностью и подтвердило их достоверность и обоснованность. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ в российских и зарубежных рецензируемых журналах, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК России для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 9 тезисов по материалам конференций, получено 2 патента на изобретение. Опубликованные работы полностью отражают основные результаты исследования.

Во введении к диссертационной работе отражена актуальность выполненного исследования, степень разработанности проблемы, грамотно сформулирована цель, которая отражает основную идею диссертационной работы. Задачи исследования соответствуют поставленной цели, а также основным научным результатам, выводам и положениям, выносимым на защиту. Диссертационная работа обладает высокой научной актуальностью, новизной рассмотрения научной проблемы.

Во введении изложена актуальность, степень разработанности проблемы. В главах, посвященных обзору литературы, освещено современное состояние проблемы этиологии, патогенеза, а также роли гистологических изменений, в том числе воспалительного характера, на эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.

В главе «Материал и методы» отражен дизайн исследования. Приводится подробная характеристика клинического материала и использованных методов обследования пациентов. Количество включенных в исследование пациентов достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистики.

В главе «Результаты исследования» автором последовательно представлены полученные результаты, вытекающие из поставленных задач. Представлены данные исследования и сравнения результатов радиочастотной изоляции легочных вен у пациентов нескольких групп, сравнительный анализ эффективности в течение 12 месяцев в зависимости от полученных результатов по данным биопсийного материала и анализа уровней биохимических маркеров воспаления. В частности, было показано, что эффективность катетерного лечения у пациентов с «идиопатической» формой ФП составляет не менее 60% вне зависимости от формы аритмии, наличия и отсутствия воспаления, фиброза, некроза кардиомиоцитов и вирусной инвазии. У 40,1% пациентов с «идиопатической» ФП обнаружены критерии активного лимфоцитарного миокардита, у остальных 59,9% выявлены признаки лимфоцитарной инфильтрации. Признаки фиброзных изменений миокарда и наличие вирусной инфекции диагностированы у всех пациентов. Характер гистологических изменений, а также их динамика не взаимосвязаны с возникновением ранних и поздних рецидивов у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий. Увеличение активности воспалительного процесса у пациентов с персистирующей формой аритмии связано с возникновением поздних рецидивов. Повышение уровня отдельных маркеров при наличии

той или иной формы аритмии может прогнозировать развитие рецидива аритмии в течение 12 месяцев наблюдения.

Выполнена оценка предиктивного потенциала на прогнозирование эффективности катетерного лечения показателей уровней биохимических маркеров воспаления в периферической крови, среди которых лучшим предиктивным потенциалом обладали ST2 и IL-33.

При обсуждении результатов была продемонстрирована способность автора анализировать полученные данные. Исследователем подробно изучена современная литература по данной проблеме, собран большой материал, осуществлен тщательный анализ полученных результатов. Шелемехов А.Е. обобщил результаты исследований по изучаемым вопросам.

Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации. Диссертация написана хорошим языком, четко, последовательно, грамотно и соответствующим образом оформлена.

Личный вклад

Личный вклад автора состоит в планировании исследования, непосредственном участии в отборе пациентов, хирургических вмешательствах, заборе материала для гистологического и иммуногистохимического исследований, иммуноферментного анализа крови, наблюдении и оценке данных обследований за весь период наблюдения, анализе результатов исследования, их обработке, интерпретации, а также подготовке научных публикаций.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. Вместе с тем, имеется вопрос, не носящий принципиального характера и не умаляющий полученных в диссертации достижений: почему катетерному лечению подвергались пациенты с I классом симптомности по EHRA? Таких пациентов было 13,2%.

Заключение

Диссертация Шелемехова Алексея Евгеньевича на тему «Эффективность катетерного лечения «идиопатической» формы фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи, а именно получение углубленных знаний и практическое применение оптимальных подходов к лечению фибрилляции предсердий у пациентов с вероятным наличием в миокарде изменений, связанных с воспалением. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»

(Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, № 1786 от 26.10.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Шелемехов Алексей Евгеньевич, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании № 1 Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» от 18 января 2024 г.

Заведующий лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук (3.1.20 – Кардиология)



Мамчур Сергей Евгеньевич

Подпись д.м.н. С.Е.Мамчура заверяю.

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



Казачек Яна Владимировна

18.01.2024

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово. Сосновый бульвар д.6. Тел: 8(3842) 643-153. Факс: 8(3842) 643-308. e-mail: reception@kemcardio.ru, сайт: www.kemcardio.ru