

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора В.П. Михина на диссертационную работу Баженова Николая Дмитриевича «Тромбоз ушка левого предсердия: механизмы развития, возможности прогнозирования и лечения, отдаленные последствия», представленную к защите в объединённый диссертационный совет 99.2.078.02 на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Большинство острых сердечно-сосудистых заболеваний, создающих непосредственную угрозу жизни пациента, связаны с нарушением коронарного или церебрального кровотока, вызванного тромботической или тромбоэмболической окклюзией сосудов. Появление новых антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов существенно расширило возможности профилактики сосудистых катастроф. Так, антикоагулянтная терапия является на сегодняшний день единственным эффективным методом профилактики кардиоэмболических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако, по данным ряда исследований, при чреспищеводной эхокардиографии тромбоз ушка левого предсердия выявляется у 0,5–8,3% больных персистирующей фибрилляцией предсердий, получающих адекватную антикоагулянтную терапию. Причины неэффективности адекватной антикоагулянтной терапии у части больных фибрилляцией предсердий окончательно не выяснены. Не решен также ряд практически важных вопросов, касающихся тактики ведения больных фибрилляцией предсердий с выявленным при чреспищеводном исследовании тромбом до и после его растворения. Изучению этих вопросов и посвящена диссертационная работа Н.Д. Баженова, что безусловно свидетельствует о ее актуальности.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования обусловлена комплексным подходом к изучению клинических и патогенетических аспектов тромбоза ушка левого

предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий с акцентом на выявление роли повреждения эндокарда в генезе тромбообразования.

В исследовании выявлен целый ряд ранее неизвестных фактов, в частности, показано, что распространенность тромбоза ушка левого предсердия возрастает при увеличении количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне, а перенесенный тромбоз ушка левого предсердия повышает риск развития инсульта, особенно в первый год после растворения тромба. Также впервые показано, что высокая оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc ассоциируется с низкой скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия, размер выявленного в ушке левого предсердия тромба влияет на сроки его растворения, а перенесенный COVID-19 ассоциируется с высокой частотой предсердного тромбоза и его пристеночной локализацией.

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

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена соблюдением основных требований, предъявляемых к клиническим исследованиям. Контингент обследованных больных, дизайн и методы исследования полностью соответствуют его цели и задачам. Методы, использованные при обследовании пациентов, характеризуются высокой информативностью и надежностью. Объем выборок был достаточен для получения статистически значимых результатов. Статистический анализ выполнен корректно, выявленные взаимосвязи проанализированы и сопоставлены с данными литературы. Все вышесказанное позволяет считать результаты исследования достоверными, а сформулированные на их основе выводы и практические рекомендации — обоснованными.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Научная значимость проведенного исследования связана, в первую очередь, с тем, что его результаты убедительно указывают на актуальность изучения роли повреждения эндокарда ушка левого предсердия в генезе его тромбоза. Выявление

факторов, ведущих к повреждению эндокарда, может существенно повлиять на подходы к профилактике и лечению предсердного тромбоза у больных фибрилляцией предсердий.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволили автору обосновать ряд практических рекомендаций, касающихся определения показаний к чреспищеводному исследованию у готовящихся к кардиоверсии больных персистирующей фибрилляцией предсердий, выбора оптимального срока проведения повторного чреспищеводного исследования в случае выявления тромба в ушке левого предсердия, а также тактики ведения больных после растворения тромба в ушке левого предсердия. Рекомендации внедрены в клиническую практику клиники Тверского ГМУ Минздрава России, кардиологического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь», кардиологического отделения ГБУЗ №7 г. Тверь, ГБУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер». Представляется целесообразным широкое внедрение результатов диссертации в реальную клиническую практику поликлиник, кардиодиспансеров, терапевтических и кардиологических отделений стационаров, что повысит эффективность лечения персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий и профилактики ее осложнений.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, семи глав с изложением полученных результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 38 таблиц и 84 рисунка. Список литературы включает ссылки на 90 отечественных и 150 зарубежных источников.

Во введении раскрыты актуальность исследования и степень разработанности изучаемой темы, четко сформулированы его цели и задачи, дана краткая

характеристика методологии исследования, новизны и практической значимости полученных результатов.

Обзор литературы отражает содержание большого числа научных публикаций по теме исследования, большинство из которых вышли в свет не более 5 лет назад. Обзор хорошо структурирован, написан в строгом «академическом» стиле и в полной мере раскрывает актуальность и практическую значимость нерешенных вопросов, изучению которых посвящено настоящее исследование.

В главе «Материал и методы исследования» подробно описаны контингент обследованных больных, дизайн исследования, методы исследования и статистического анализа. Исследование выполнено на большом клиническом материале (1170 пациентов), вполне достаточном для решения поставленных в диссертации задач. Методы исследования, включающие оценку морфофункциональных, гемодинамических параметров, объем лево- и правопредсердного жира, параметров деформируемости левого предсердия, полностью соответствовали цели исследования. Для всех полученных результатов проведен современный информативный корректный статистический анализ с помощью пакетов прикладных программ MedCalc® Statistical Software version 20.118. При анализе данных использованы t-критерий Стьюдента, критерии Фишера, Крускала – Уоллиса, дисперсионный анализ, ROC-анализ, анализ множественной линейной и логистической регрессии, коэффициенты корреляции Пирсона, корреляции рангов Спирмена, а также метод Каплана – Майера, анализ пропорциональных рисков Кокса, что позволило получить достоверные результаты и сделать обоснованные выводы.

Информация, представленная в этой главе, дает полное представление о методологии настоящего исследования.

В третьей главе диссертации «Клинические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий» показано, что увеличение клинической оценки риска инсульта (низкий, промежуточный, высокий) на одну градацию увеличивает шансы выявления тромбоза в 2,38 (1,63–3,47) раза, в

то время как трепетание предсердий снижает эти шансы в 3,25 (1,79–5,89) раза, а антикоагулянтная терапия длительностью более 3 недель — в 4,16 (2,55–6,79) раза.

В четвертой главе представлены результаты изучения взаимосвязи структурно-функциональных характеристик ушка левого предсердия с наличием в нем тромба и клиническими особенностями пациентов. Показано, что тромбоз ушка левого предсердия ассоциируется с увеличением размеров ушка и снижением скорости изгнания крови из него. Причем выраженность этих изменений нарастает при увеличении размеров тромба. При отсутствии тромба в ушке левого предсердия повышение клинической оценки риска инсульта ассоциируется с увеличением площади ушка и снижением скорости кровотока в нем.

В главе «Растворение тромбов в ушке левого предсердия на фоне антикоагулянтной терапии» показано, среднее время растворения тромбов составляет 35 дней, но это время сокращается до 24 дней при лечении прямыми оральными антикоагулянтами больных с небольшим (менее 18 мм) тромбом или с невысоким риском инсульта. Показано также, что после растворения тромба скорость изгнания крови из ушка левого предсердия возрастает, но остается ниже, чем у больных без перенесенного тромбоза УЛП.

В главе «Риск развития сердечно-сосудистых осложнений после растворения тромба в ушке левого предсердия» представлены результаты двухлетнего проспективного исследования, показавшего, что перенесенный тромбоз ушка левого предсердия повышает двухлетний риск развития нежелательных исходов (смерть от любых причин, сердечно-сосудистые заболевания и большие кровотечения) в 21,2 раза, а риск ишемического инсульта — в 13,6 раза. При этом подавляющее число неблагоприятных исходов приходится на первый год наблюдения.

В седьмой главе диссертации изложены результаты изучения взаимосвязи эхокардиографических показателей эпикардального ожирения с распространенностью тромбоза ушка левого предсердия. Показано, что наличие тромбоза ушка левого предсердия ассоциируется с избыточным жиросложением в

области передней стенки правого желудочка и в структурах левого предсердия, служащих депо эпикардального жира, то есть в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне.

В главе «Эпикардальный жир и деформация левого предсердия» что увеличение толщины структур, служащих депо левопредсердного эпикардального жира, то есть межпредсердной перегородки и левого бокового гребня ассоциируется со снижением глобальной продольной деформации и возрастанием механической дисперсии миокарда левого предсердия.

В главе «COVID-19 и тромбоз ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий» представлены результаты исследований, выполненных в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Показано, что у перенесших коронавирусную инфекцию больных тромбоз ушка левого предсердия выявляется в 2,45 раза чаще и в подавляющем большинстве случаев носит пристеночный характер. По сравнению с типичными, флотирующими тромбами, пристеночные тромбы меньше влияют на скорость кровотока в ушке левого предсердия и быстрее растворяются на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

Десятая глава диссертации — «Причины и предикторы тромбоза ушка левого предсердия» — посвящена обсуждению полученных результатов в контексте участия повреждения эндокарда ушка левого предсердия в развитии его тромбоза. Основным аргументом в пользу рассматриваемой гипотезы послужили результаты изучения взаимосвязи между тромбозом и левопредсердным эпикардальным ожирением и данные, полученные в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Убедительно аргументирована целесообразность дальнейшего изучения рассматриваемой проблемы.

В «Заключении» дано краткое описание выполненного исследования и полученных в нем результатов, проведена их глубокая трактовка с использованием современной отечественной и зарубежной литературы .

Выводы соответствуют задачам исследования и логично вытекают из полученных результатов.

Практические рекомендации основаны на результатах исследования и могут быть использованы в практической работе.

Список литературы оформлен в соответствии с предъявляемым к нему требованиям.

Диссертация написана хорошим языком, научным стилем, текст тщательно выверен – количество опечаток и стилистических неточностей минимальное.

Автореферат соответствует требованиям по его оформлению, отражает наиболее важные положения диссертации, дает информацию обо всех этапах исследования, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет.

Вопросы к соискателю

1. Как влияет длительность аритмического анамнеза на прогноз?
2. Почему после растворения тромба в ушке левого предсердия скорость изгнания крови из него, несмотря на последующий прирост, остается на достаточно низком уровне?

Заключение

Диссертационная работа Баженова Николая Дмитриевича «Тромбоз ушка левого предсердия: механизмы развития, возможности прогнозирования и лечения, отдаленные последствия», представленная на соискание ученой степени доктора

медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, решающей одну из актуальных проблем кардиологии, а именно, оптимизация ведения пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий.

По своей актуальности, методам и объему исследования, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, в действующей редакции Постановления Правительства РФ № 415 от 18 марта 2023г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Баженов Николай Дмитриевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №2

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
д.м.н. профессор

Михин Вадим Петрович

«11» сентября 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора В.П. Михина «Заверяю»:

Учёный секретарь учёного совета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Доктор биологических наук

профессор



Медведева Ольга Анатольевна