

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лариной Веры Николаевны на диссертационную работу Баженова Николая Дмитриевича на тему: «Тромбоз ушка левого предсердия: механизмы развития, возможности прогнозирования и лечения, отдаленные последствия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время одной из ключевых задач отечественной системы здравоохранения является снижение сердечно-сосудистой смертности, основной причиной которой служит широкая распространенность острых нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Около 20% мозговых инсультов имеют кардиоэмболический характер, обусловленный попаданием тромбов, возникших в полостях сердца, чаще всего — в ушке левого предсердия (УЛП), в сосуды головного мозга. Предпосылкой тромбоза УЛП служит фибрилляция предсердий (ФП), наиболее значимая аритмия в клинической практике, распространенность которой в общей популяции составляет 1–3%, в возрасте 65 лет и старше – около 9%. По прогнозам, к 2030 году 14–17 миллионов человек будут иметь данную патологию, что вдвое превышает мировые данные 2010 года. Стандартизированная по возрасту встречаемость ФП свидетельствует, что нарастание случаев этого вида аритмии в основном связано с демографическим старением населения, успешными фармакологическими и интервенционными мероприятиями.

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП является важнейшим компонентом стратегии снижения сердечно-сосудистой смертности. В настоящее время единственным эффективным способом профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП является антикоагулянтная терапия. Однако даже адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствие тромбоза УЛП, что порождает ряд проблем при восстановлении синусового ритма при персистирующей ФП. В настоящее время

отсутствуют надежные предикторы неэффективности антикоагулянтной терапии у подготовленных к кардиоверсии пациентов с персистирующей ФП и не определена оптимальная тактика ведения пациентов, у которых при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромбоз УЛП. Не изучено влияние перенесенного тромбоза на риск развития тромбоэмболических осложнений, а также требует уточнения вклад эпикардального ожирения в развитие тромбоза УЛП. Решение этих вопросов может повысить эффективность профилактики осложнений у лиц с ФП, способствуя тем самым снижению сердечно-сосудистой смертности.

Учитывая вышесказанное, углубленное изучение причин, механизмов развития и предикторов тромбоза УЛП, возможностей его профилактики и лечения следует рассматривать как актуальное и своевременное.

Таким образом, диссертационная работа Баженова Николая Дмитриевича обладает высокой актуальностью, имеет научную новизну, фундаментальность и значимые практические перспективы.

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

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования по комплексному изучению причин и механизмов развития тромбоза УЛП, возможностей его прогнозирования и лечения, а также влияния перенесенного тромбоза на риск развития тромбоэмболических осложнений. Особое внимание уделяется изучению роли повреждения эндокарда УЛП в развитии тромбоза и связи тромбообразования с эпикардальным ожирением и коронавирусной инфекцией.

Объект, предмет и дизайн исследования полностью соответствуют его цели и задачам. Одноцентровое клиническое наблюдательное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Обследование пациентов проводилось с помощью высокотехнологичных, валидизированных методов,



обеспечивающих получение объективной и максимально полной информации об изучаемом объекте. Статистический анализ выполнен на лицензированном программном обеспечении, использованные современные методы соответствовали характеру исходных данных и дизайну исследования. Полученные результаты не противоречат фундаментальным патофизиологическим закономерностям и в целом согласуются с представленными в литературе результатами ранее проведенных исследований.

Достаточный объем выборки (1170 пациентов), необходимый для изучения статистических закономерностей, и всесторонний анализ полученных результатов позволили диссертанту корректно обосновать положения, выносимые на защиту, научную новизну работы, подготовить аргументированные выводы и сформулировать практические рекомендации.

Таблицы и рисунки дополняют текст диссертационного исследования и облегчают его восприятие.

Материалы диссертационной работы достаточно полно представлены и обсуждены на научных конференциях разного уровня.

Полученные автором результаты легли в основу ряда рекомендаций, которые могут быть использованы врачами-кардиологами в работе с пациентами с персистирующей ФП. Предложен алгоритм определения вероятности тромбоза при планировании кардиоверсии, основанный на оценке риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и варианта аритмии. Результаты исследования внедрены в работу кардиологов клиники Тверского ГМУ Минздрава России, кардиологического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь», кардиологического отделения ГБУЗ №7 г. Тверь, ГБУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер».

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, не вызывают сомнений.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Баженова Н.Д. представляет собой самостоятельный научный труд, выполненный в соответствии с этическими принципами. Квалифицированный анализ большого количества отечественных и зарубежных источников литературы позволил автору сформулировать научные положения и корректно обосновать полученные результаты. Достоверность результатов обоснована достаточным числом пациентов, использованием современных, соответствующих цели и задачам клинических и инструментальных методов исследования.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку впервые показано, что у пациентов с персистирующей ФП увеличение риска инсульта, рассчитанного по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ассоциируется со снижением скорости изгнания крови из ушка левого предсердия. Получены данные, свидетельствующие о возрастании частоты тромбоза ушка левого предсердия при увеличении количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне. Выявлено, что коронавирусная инфекция ассоциируется с увеличением частоты тромбоза ушка левого предсердия и пристеночной локализацией тромбов, что указывает на участие эндокарда УЛП в развитии тромбоза у пациентов в постковидный период. Определены средние сроки растворения тромбов УЛП на фоне антикоагулянтной терапии, выявлена зависимость времени растворения тромба от его размера, клинической оценки риска инсульта и особенностей антикоагулянтной терапии. Доказано, что после растворения тромба скорость изгнания крови из него возрастает, но не достигает среднего уровня у больных без тромбоза УЛП. Впервые показано, что перенесенный тромбоз УЛП повышает риск развития инсульта, особенно в первый год после растворения тромба.

Несомненна и практическая значимость данного исследования, так как диссертантом сформулированы обоснованные практические рекомендации. Так,



рекомендовано измерять толщину межпредсердной перегородки и левого бокового гребня при чреспищеводном исследовании, поскольку их выраженное утолщение указывает на высокий риск развития тромбоза. Определены оптимальные сроки проведения повторного чреспищеводного исследования после выявления тромбоза УЛП. Рекомендовано после растворения тромба УЛП проводить антикоагулянтную терапию в течение не менее года, в связи с повышенным риском повторного тромбообразования. Понимание данных особенностей позволит практическому врачу дифференцированно подойти к диагностике и лечению данной категории пациентов.

Результаты диссертационной работы Н.Д. Баженова расширяют и уточняют существующие представления о причинах и механизмах развития тромбоза УЛП, возможностях его профилактики и лечения, влиянии перенесенного тромбоза на риск развития тромбоэмболических осложнений. Полученные результаты свидетельствуют, что перспективным направлением дальнейших исследований является изучение роли повреждения эндокарда в развитии тромбоза УЛП и выявление факторов, влияющих на состояние эндокарда.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена в научном стиле с использованием современной медицинской терминологии, содержит 38 таблицы и 84 рисунка. Библиографический указатель включает 240 источников, в том числе 90 отечественных авторов. Название исследования точно соответствует содержанию диссертации.

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, обоснована его актуальность, научная новизна и практическая значимость. Представлена информация об апробации работы и публикациях по теме исследования.

Обзор литературы по теме исследования основан, преимущественно, на публикациях последних лет. Обзор достаточно полно отражает представление о вопросах, связанных с темой настоящего исследования.

В главе «Материал и методы исследования» четко сформулированы критерии включения в исследование, подробно описан контингент обследованных, дизайн исследования и методы, использованные при обследовании пациентов. Детально изложены дополнения к протоколу чреспищеводного исследования, касающиеся измерения толщины межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, то есть структур, содержащих эпикардиальный жир. Изложена методика определения показателей деформации левого предсердия в режиме отслеживания серого пятна (speckle tracking). Дана подробная характеристика статистических методов.

В третьей главе представлены результаты исследования по изучению возможности использования клинической оценки риска инсульта, определяемой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а также вида аритмии (трепетание или фибрилляция) в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия.

В четвертой главе рассматривается взаимосвязь между состоянием УЛП и клиническими предикторами тромбоза. Показано, что наличие тромба в УЛП ассоциируется с увеличением размеров ушка и снижением скорости изгнания крови из него.

Пятая глава диссертации посвящена изучению факторов, влияющих на вероятность растворения тромба. К числу таких факторов, по данным исследования, относятся размер тромба, клиническая оценка риска инсульта, характер и продолжительность антикоагулянтной терапии.

В шестой главе представлены данные, свидетельствующие, что перенесенный тромбоз ушка левого предсердия повышает двухлетний риск развития инсульта более чем в 20 раз, при чем подавляющее число событий приходится на первый год наблюдения.

Седьмая глава посвящена изучению взаимосвязи выраженности эпикардиального ожирения и распространенностью тромбоза УЛП. Показано, что у больных с тромбозом больше толщина эпикардиального жира в области передней стенки левого желудочка и толщина структур левого предсердия,



служащих депо эпикардального жира, то есть межпредсердной перегородки и левого бокового гребня.

В восьмой главе показано, что увеличение количества левопредсердного жира, оцениваемого по толщине межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, ассоциируется со снижением глобального продольного стрейна левого предсердия и возрастанием механической дисперсии миокарда левого предсердия.

В девятой главе представлены данные, полученные при обследовании больных персистирующей ФП в период эпидемии COVID-19. Показана высокая встречаемость тромбоза УЛП у постковидных больных, который, в большинстве случаев, носит пристеночный характер.

Десятая глава посвящена обсуждению результатов проведенного исследования. В частности, высказана гипотеза о важной роли повреждения эндокарда в развитии тромбоза УЛП.

Заключение содержит краткое описание выполненных исследований и полученных в них результатов.

Выводы вытекают из полученных результатов, четко сформулированы и полностью соответствуют задачам исследования.

Практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы и могут быть использованы в реальной клинической работе.

Представлены перспективы дальнейшей разработки темы исследования, отражающие актуальность работы.

Список литературы оформлен в соответствии с предъявляемым к нему требованиям.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии, информативен и позволяет получить полное представление о научно-исследовательской работе. Замечаний к автореферату нет.

### **Полнота отражения результатов диссертационного исследования в научных изданиях**

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 12 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской

Федерации для опубликования материалов научных исследований, и входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получено 4 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

### **Замечания по диссертационной работе**

Анализ диссертационной работы свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту, и выводов. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет. Имеются отдельные стилистические недоработки, что не снижает научной ценности данного исследования.

При анализе исследования возник вопрос, отражающий исключительно интерес к работе: какой оптимальный подход к усовершенствованию тактики ведения пациентов с персистирующей ФП, которые, в большинстве случаев, наблюдаются на амбулаторном этапе и являются мультиморбидными, Вы могли рекомендовать врачам первичного звена здравоохранения с учетом полученных результатов? Вопрос носит исключительно дискуссионный характер.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Баженова Николая Дмитриевича «Тромбоз ушка левого предсердия: механизмы развития, возможности прогнозирования и лечения, отдаленные последствия», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы, направленной на совершенствование диагностики, определение тактики лечения и оценки прогноза у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий с формированием тромба в ушке левого предсердия, имеющей важное значение для кардиологии.

По своей актуальности, методам и объему исследования, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24



сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, 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), которые предъявляются к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой поликлинической терапии  
лечебного факультета федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук,

(14.01.05 - кардиология), профессор

Ларина Вера Николаевна

Дата « 18 » сентября 2023 г.

Подпись В. Н. Лариной заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, к.м.н., доцент



О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел. +7 (495) 434 84 64; e-mail: rsmu@rsmu.ru