

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) Напалкова Дмитрия Александровича 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**

Фибрилляция предсердий является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма, клиническое значение которого сложно переоценить в связи с крайне высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, источником которых чаще всего является ушко левого предсердия. На сегодняшний день, единственным эффективным методом профилактики тромбоза ушка левого предсердия считается антикоагулянтная терапия, при этом даже при назначении препаратов в оптимальных дозах это не гарантирует отсутствие тромба в ушке левого предсердия. В этой связи возникает целый ряд практически важных вопросов, на которые пока не существует окончательных ответов. Во-первых, возникает вопрос о причинах неэффективности антикоагулянтной терапии и предикторах такой неэффективности. Во-вторых, не решен вопрос о тактике ведения больных с выявленным тромбозом ушка левого предсердия, в частности, не определены оптимальные сроки проведения повторного чреспищеводного исследования для подтверждения успешного растворения тромба. В-третьих, остается не вполне ясным, влияет ли перенесенный тромбоз ушка левого предсердия на риск развития тромбоэмболических осложнений в будущем и надо ли в связи с этим назначать пациенту постоянную антикоагулянтную терапию? В

диссертации Н.Д. Баженова сделана попытка найти ответ на указанные вопросы, чем и обусловлена ее высокая актуальность.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Настоящее исследование является первой работой, в которой на большом клиническом материале проведено комплексное изучение причин и предикторов тромбоза ушка левого предсердия, эффективность его лечения в реальной клинической практике и влияние перенесенного тромбоза на риск развития тромбоэмболических осложнений.

В исследовании впервые показано, что у больных персистирующей формой фибрилляцией предсердий:

- высокая оценка риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ассоциируется с низкой скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия;
- распространенность тромбоза ушка левого предсердия возрастает при увеличении количества эпикардального жира, депонированного в межпредсердной перегородке и левом боковом (кумадиновом) гребне;
- размер выявленного в ушке левого предсердия тромба влияет на сроки его растворения;
- после растворения тромба площадь ушка левого предсердия уменьшается, а скорость изгнания крови из него возрастает;
- перенесенный тромбоз ушка левого предсердия повышает риск развития инсульта, особенно в первый год после растворения тромба;
- перенесенный COVID-19 ассоциируется с высокой частотой выявления тромбов в ушке левого предсердия и их пристеночной локализацией.

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

Контингент обследованных больных и дизайн исследования полностью соответствуют его цели и задачам. При обследовании пациентов были использованы современные высокоинформативные методы инструментального исследования, позволяющие получить достоверную информацию об изучаемом объекте. Методы статистического анализа адекватны дизайну и анализируемым переменным. Анализ был выполнен с помощью лицензионного программного обеспечения. Результаты исследования не противоречат общебиологическим закономерностям и представленным в литературе результатам других исследований. Учитывая вышесказанное, результаты настоящего исследования следует считать достоверными, а сформулированные на их основе выводы и практические рекомендации обоснованными.

## **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Результаты исследования существенно расширяют и дополняют современные представления и причинах развития тромбоза ушка левого предсердия, возможностях его прогнозирования и лечения. Особое научное значение имеют данные, свидетельствующие об участии в генезе тромбоза повреждения эндокарда ушка левого предсердия, причиной которого могут быть как эндогенные, так и экзогенные факторы, в частности, эпикардальное ожирение и коронавирусная инфекция.

Результаты исследования представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях и отражены в 16 статьях, из которых 12 опубликованы в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России или входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получено 4 свидетельства о государственной регистрации баз данных. Наиболее значимые

результаты включены в программу обучения клинических ординаторов на кафедре госпитальной терапии и профессиональных болезней Тверского ГМУ Минздрава России.

Результаты исследования легли в основу ряда практических рекомендаций, позволяющих, в частности, определить показания к чреспищеводному эхокардиографическому исследованию у подготовленных к кардиоверсии больных персистирующей фибрилляцией предсердий и выбрать оптимальный срок проведения повторного чреспищеводного исследования для лиц, с выявленным при первом исследовании тромбом 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».

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

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

Во введении обоснована актуальность исследования, четко сформулированы его цель и задачи, отражены новизна и практическое значение результатов.

Обзор литературы дает достаточно полное представление о накопленной к настоящему времени информации по изучаемым в диссертации вопросам. Большинство источников, использованных при подготовке обзора, опубликованы

не более 5 лет назад. Обзор четко структурирован, текст обзора соответствует академическому стилю изложения.

В главе «Материал и методы исследования» дана подробная характеристика включенных в исследование пациентов, описаны дизайн исследования и методы, использованные при обследовании пациентов и статистической обработке исходных данных. Следует отметить, что чреспищеводное эхокардиографическое исследование было дополнено измерением толщины межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, то есть структур, содержащих эпикардиальный жир, а трансторакальное эхокардиографическое исследование включало в себя определение показателей деформации левого предсердия в режиме отслеживания серого пятна (speckle tracking). Следует отметить, что для анализа исходных данных был использован очень широкий спектр статистических методик – ROC-анализ, анализ логистической и множественной линейной регрессии, анализ кривых дожития, анализ пропорциональных рисков Кокса и ряд других.

В третьей главе диссертации представлены результаты изучения возможности использования клинической оценки риска инсульта (низкий, средний, высокий) в качестве предиктора тромбоза ушка левого предсердия. Показано, что увеличение риска инсульта 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.

Четвертая глава посвящена изучению взаимосвязи между клиническими предикторами тромбоза и состоянием ушка левого предсердия. Показано, что тромбоз ассоциируется с увеличением размеров ушка левого предсердия и снижением скорости изгнания крови из него. При отсутствии тромба повышение клинической оценки риска инсульта ассоциируется с увеличением площади ушка левого предсердия и снижением скорости кровотока в нем.

В пятой главе показано, что на вероятность растворения выявленного в ушке левого предсердия тромба влияют его размер, клиническая оценка риска инсульта, характер и продолжительность антикоагулянтной терапии. Продолжительность антикоагулянтной терапии, обеспечивающая 50 % вероятность растворения тромба, в среднем 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 ушка левого предсердия.

В шестой главе представлены результаты 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.

Седьмая глава посвящена изучению взаимосвязи между эхокардиографическими показателями эпикардального жиротложения и распространенностью тромбоза ушка левого предсердия. Показано, что у больных с тромбозом в среднем больше толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка и толщина структур левого предсердия, служащих депо эпикардального жира, – межпредсердной перегородки и левого бокового гребня. Толщина правожелудочкового жира, не превышающая 7,6 мм, позволяет с вероятностью 98,0% прогнозировать отсутствие тромбоза ушка левого предсердия.

В восьмой главе представлены результаты изучения взаимосвязи между показателями деформации миокарда левого предсердия и количеством левопредсердного жира, то есть жира, заключенного в межпредсердной перегородке и левом боковом гребне. Показано, что увеличение количества

левопредсердного жира ассоциируется со снижением глобального продольного стрейна левого предсердия и возрастанием механической дисперсии миокарда левого предсердия.

Девятая глава посвящена анализу результатов, полученных при обследовании больных персистирующей фибрилляцией предсердий в период эпидемии COVID-19. Показано 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.

В десятой главе результаты проведенного исследования сопоставлены с данными литературы и проанализированы с целью определения возможных патогенетических механизмов, стоящих за выявленными статистическими взаимосвязями. Высказана гипотеза о важной роли повреждения эндокарда в развитии тромбоза ушка левого предсердия. Констатировано наличие ряда нерешенных вопросов, в частности, вопроса о механизме протромботического действия эпикардального жира, контактирующего с миокардом левого предсердия, и причин сохранения высокого риска инсульта после растворения выявленного тромба.

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, в полной мере отражают выводы и могут быть использованы в реальной клинической практике.

Список литературы оформлен в соответствии с предъявляемым к нему требованиям.

## **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет.

### **Вопросы к соискателю**

1. Чем можно объяснить тот факт, что трепетание (в отличие от фибрилляции) предсердий снижает риск инсульта, хотя в клинических рекомендациях и в больших регистровых исследованиях такие различия обычно не отмечаются.
2. Были ли получены данные в пользу большей тромболитической эффективности какого-то одного из представителей ПОАК при выявлении тромба в левом предсердии?
3. Как можно объяснить повышенный риск повторного тромбообразования в ушке левого предсердия несмотря на проведение адекватной антикоагулянтной терапии и что это особенно часто происходит в течение первого года с момента события?

### **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 24.09.2013 № 842,



предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Баженов Николай Дмитриевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры факультетской терапии № 1  
ИКМ имени Н.В.Склифосовского Минздрава РФ (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология),

Напалков Дмитрий Александрович

« 06 » сентября 2023 года

Подпись д.м.н., профессора Д.А.Напалкова  
«ЗАВЕРЯЮ»



Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук, профессор

06.09.2023 г.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: + 7(499)248-53-83  
E-mail: expedition@sechenov.ru