

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Меркулова Евгения Владимировича на диссертацию Калемберга Андрея Анатольевича “Оптимизация лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском на основе сравнения консервативного подхода и имплантации окклюдизирующего устройства ушка левого предсердия”, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

### *Актуальность исследования*

Диссертация Калемберга А.А. посвящена оптимизации лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском.

Известно, что ишемический инсульт (ИИ) в 20% случаев является следствием ФП, а точнее следствием тромбоэмболического осложнения данного заболевания. Учитывая крайне высокую распространенность ФП в популяции, социально-экономическое значение данной проблемы в мире и в Российской Федерации в частности крайне велико.

Применение нефармакологического подхода в решение тромбоэмболического риска является новым и крайне актуальным направлением в медицинском сообществе. Это обуславливает высокую необходимость изучения окклюзии ушка левого предсердия (УЛП) для понимания безопасности, эффективности и в целом целесообразности данной процедуры. Диссертационная работа Калемберга А.А. затрагивает широкий круг медицинских вопросов, посвященных профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, подготовки их к хирургическому вмешательству, оптимизации операционного процесса и послеоперационного наблюдения с учетом высоких геморрагических рисков, ассоциированных с сопутствующей патологией включенных в исследование пациентов.

Существующие ограничения применения нефармакологического подхода в решении тромбоемболических осложнений являются следствием малого количества клинических исследований, что делают данную работу крайне актуальной.

*Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна*

В работу включено достаточное количество пациентов, учитывая новизну и актуальность исследования (n=100). Дизайн исследования, скрининг, критерии включения и исключения представлены обоснованно. Проведен широкий спектр лабораторного и инструментального обследования, который в полной мере удовлетворяет решение поставленных задач исследования. Высокий уровень работы обусловлен в первую очередь значимым количеством, выполненных высокотехнологичных и дорогостоящих оперативных вмешательств.

Диссертация обоснованно включает современные методы статистического анализа на основе программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Были использованы  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллиса. Применялся корреляционный анализ.

Работа, несомненно, имеет научную новизну. Впервые в России проведено сравнительное наблюдательное исследование медикаментозной профилактики тромбоемболических осложнений и эндоваскулярной окклюзии УЛП у пациентов с ФП и высоким риском тромбоемболических и геморрагических осложнений. Проведено сравнение различных фармакологических стратегий лечения в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии УЛП с оценкой лабораторных критериев эффективности. Большую значимость



исследования также внесло сравнение точности измерения размеров УЛП томографическими, ультразвуковыми и рентгенографическими методиками, что в значительной мере способствует оптимизации планирования хирургической операции и может в будущем снизить операционные риски.

#### *Значимость для науки и практики полученных результатов*

В результате проведенного исследования оценена значимость уровня Д-димера для оценки эффективности проводимого антитромботического лечения в послеоперационном периоде окклюзии УЛП, а также определена целесообразность применения данного анализа для более детального уровня контроля возможных тромбоэмболических осложнений процедуры. Это может существенно облегчить диагностический алгоритм ведения пациента после хирургического вмешательства, поскольку не требует значимых финансовых затрат и повышает комплаентность больного, ввиду несложности исследования в сравнении с эндоскопическими методиками контроля.

Полученные данные о методах измерения УЛП на пред- и интраоперационном этапе внесли понимание о приоритетности компьютерной томографии сердца с контрастированием для планирования алгоритма хирургического вмешательства. Это в высокой степени упрощает принятие решения хирургом о выборе типа и размера окклюдизирующего устройства. Учитывая высокую стоимость расходного материала, применяемого для окклюзии УЛП, а также высокий риск осложнений при необходимости интраоперационной замены окклюдизирующего устройства, результаты работы вносят крайне существенный вклад в повышение экономической составляющей метода и снижение хирургического риска в будущем.

## *Оценка структуры и содержания диссертации*

Диссертация Калемберга А.А. изложена на 102 страницах компьютерной верстки, содержит 32 таблицы, 9 графиков и 11 рисунков. Работа состоит из 5 глав (обзор литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования и заключения), имеется также введение, список сокращений и клинические примеры. Список литературы включает 107 источников, из которых 2 отечественных.

Название работы отражает широкий обхват проведенного исследования. Цель и задачи диссертации, научная новизна и практическая значимость сформулированы четко, соответствуют содержанию работы, достаточно обоснована актуальность выбранной темы. В обзоре достаточно и подробно изложены данные об актуальности проблемы ФП и ассоциированными с ней рисками тромбоэмболических осложнений. Представлены данные о геморрагических рисках пациентов, получающих современные антикоагулянтные средства, описана экономическая составляющая консервативного подхода профилактики ИИ. В описании объективно оценены все современные подходы в решении проблемы назначения антикоагулянтной терапии и нефармакологической профилактики у пациентов с высоким геморрагическим риском и ФП. Подробно описаны существующие клинические рекомендации кардиологических сообществ, а также крупные международные рандомизированные клинические исследования, как их основа, проведен анализ преимуществ и недостатков существующей доказательной базы.

В главе материалы и методы подробно проведено обоснование критериев включения и исключения пациентов, дизайна исследования, что наглядно отображено схемами и таблицами. Методы лабораторного и инструментального обследования обосновано включены и спланированы. Сложность планируемой работы не позволила выполнить весь спектр



диагностического алгоритма у части включенных пациентов, однако объема выполненной работы достаточно для ответа на поставленные задачи.

Результаты исследования представлены подробной клинико-демографической характеристикой включенных пациентов с использованием современных шкал тромбоэмболического и геморрагического риска. Следует отметить, что сложность работы также была обусловлена тяжестью включенных пациентов, средний возраст которых составил 67,8 и 70,6 лет в группах сравнения. Группы исследования являются сопоставимыми и целиком отражают понятие высокого тромбоэмболического и геморрагического риска. Следует отметить, что, безусловно, объем исследования не дал во многом статистически достоверно ответить на часть поставленных задач, однако "формат" кандидатской диссертации, учитывая инновационность и новизну исследования к этому не обязывает и снижает научную ценность полученных данных. В мировой литературе не представлены сравнительные исследования альтернативных тактик профилактики ИИ у пациентов с ФП и высоким геморрагическим и тромбоэмболическим риском. Результаты же сравнительного наблюдения пациентов в работе Калемберга А.А. можно считать пилотными для планирования будущих крупных рандомизированных исследований. В ходе исследования тактик послеоперационного антитромботического сопровождения пациентов с окклюдером УЛП получены данные о частоте выявления тромбоза предсердной поверхности окклюдирующего устройства в отсроченном периоде, а также описаны лабораторные данные динамики уровня Д-димера крови в зависимости от типа антитромботического сопровождения и клинических исходов. Особо высокую ценность представляют результаты о применении дабигатрана в послеоперационном периоде окклюзии УЛП. Как уже было отмечено, выше результаты сравнения методов инструментального измерения формы ушка левого предсердия облегчили принятие решения о выборе типа и размера окклюдирующего устройства, что вероятно в будущем снизит риск необходимости повторного вмешательства.

## Заключение

Диссертационная работа Калемберга А.А. выполненная на тему “Оптимизация лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском на основе сравнения консервативного подхода и имплантации окклюдизирующего устройства ушка левого предсердия”, под научным руководством профессора, доктора медицинских наук Ткачевой О.Н. и доктора медицинских наук Давтяна К.В., представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, решающей важные научно-практические задачи в области профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Диссертационная работа Калемберга А.А. соответствует требованиям п.9 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – “Кардиология”

Старший научный сотрудник отдела  
рентген-эндоваскулярных методов  
диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии  
ФГБУ РКНПКП Минздрава России, д.м.н.

Меркулов Е.В.

Подпись официального оппонента, д.м.н. Меркулова Е.В. «заверяю»  
Секретарь диссертационного совета ФГБУ «РКНПК»  
Минздрава России, к.м.н.

Сорокин Е.В.

### Сведения об официальном оппоненте:

Место работы: НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Сайт организации: <http://cardioweb.ru/>

E-mail: [ev.merkulov@list.ru](mailto:ev.merkulov@list.ru)

Телефон: 8 (499) 140-93-36



### В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Калемберга Андрея Анатольевича на тему: «Оптимизация лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском на основе сравнения консервативного подхода и имплантации окклюзирующего устройства ушка левого предсердия» по специальности 14.01.05 – Кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента	Занимаемая должность в организации	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях
Меркулов Евгений Владимирович, 1974 г.р., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия,	Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения	старший научный сотрудник отдела рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения	1. Голощапов-Аксенов Р.С., Виллер А.Г., Лебедев А.В., Терновых М.В., Левченко А.Е., Меркулов Е.В., Жирова Л.Г., Дьячков С.И., Марчак Д.И. Тройная антиагрегантная терапия при эндоваскулярной хирургии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.

	<p>медицинские науки</p>	<p>Российской Федерации, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.</p>	<p>Пирогова. – 2012. –Т. 7, №4. – С. 17-24.</p> <p>2. Самко А.Н., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Гучаев Р.В., Певзнер Д.В., Руда М.Я. Эндovasкулярное закрытие ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией: обзор современных данных и собственный опыт применения // Кардиология. – 2013. –Т. 53, №4. – С. 88-92.</p> <p>3. Самко А.Н., Меркулов Е.В., Певзнер Д.В., Гучаев Р.В., Миронов В.М. Первый опыт применения рентгеноэндovasкулярного закрытия ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией с помощью Amplatzer Cardiac Plug // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2013. – №4. – С. 11-14.</p> <p>4. Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Левицкий И.В., Самко А.Н. Поздние и очень поздние тромбозы стентов с лекарственным покрытием // Атеросклероз и дислипидемии. - 2014. – №1. – С. 9-16.</p> <p>5. Панченко Е.П., Комаров А.Л., Саидова М.А., Меркулов Е.В.,</p>
--	--------------------------	--	---



				<p>Кропачёва Е.С., Шахматова О.О.,          Казиев Р.В. Длительная          антитромботическая терапия при          высоком риске тромбозов и          кровотечений. Клиническое          наблюдение // Атеротромбоз. - 2015. –          №1. – С. 99-106.</p>
--	--	--	--	---

*Меркулов*

Подпись официального оппонента:

Меркулов Евгений Владимирович

«19» февраля 2016г.

Подпись Меркулова Евгения Владимировича заверяю

Секретарь диссертационного совета,  
 К.М.Н.

Сорокин Е.В.



*Сорокин*