

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.039.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 17 апреля 2024г, № 06

О присуждении Калемберг Елене Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние морфологических и иммунологических механизмов возникновения фибрилляции предсердий на результаты изоляции устьев легочных вен, верифицированные с применением петлевых регистраторов электрокардиограммы» по специальности 3.1.20. (Кардиология) принята к защите 31.01.2024г (протокол заседания № 01) диссертационным советом 21.1.039.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 199/нк от 14.02.2023г.

Соискатель Калемберг Елена Николаевна, 16.06.1992 года рождения, в 2015г с отличием окончила лечебный факультет государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) по специальности «Лечебное дело»,

работает в должности врача кардиолога консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделе нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, доцент Давтян Карапет Воваевич, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, и доктор медицинских наук, доцент Благова Ольга Владимировна, профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук Майков Евгений Борисович – ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, и доктор медицинских наук Сергуладзе Сергей Юрьевич – заведующий отделением хирургического лечения тахиаритмий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, г. Москва, – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Романовым Александром



Борисовичем, заведующим научно-исследовательским отделом хирургической аритмологии, врачом сердечно-сосудистым хирургом, заместителем генерального директора по научной работе указала, что диссертация Калемберг Елены Николаевны «Влияние морфологических и иммунологических механизмов возникновения фибрилляции предсердий на результаты изоляции устьев легочных вен, верифицированные с применением петлевых регистраторов электрокардиограммы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача современной кардиологии по изучению механизмов фибрилляции предсердий и выявлению предикторов фибрилляции предсердий с субстратом вне легочных вен, что имеет важное значение для практической медицины. По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Калемберг Е.Н., заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях – журналах, входящих в «Перечень ВАК» и международную базу цитирования Scopus, и 1 тезис. В 4 публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций – 48 страниц.

Все заявленные Калемберг Еленой Николаевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, на момент представления диссертации к защите опубликованы в

печатных и электронных изданиях, и отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Царева, Е.Н. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен / Е.Н. Царева, К.В. Давтян, А.Г. Топчян, М.С. Харлап, А.А. Калемберг, А.А. Брутян, И.А. Ефимова, Н.Л. Богданова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2020. — Т. 19. № 5. — С.170-175.

2. Калемберг, Е.Н. Взаимосвязь морфологических изменений в миокарде и эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е.Н. Калемберг, К.В. Давтян, О.В. Благова, Е.А. Коган, А.Г. Топчян, М.С. Харлап, А.А. Брутян // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26. № 2. — С.80-89.

3. Калемберг, Е.Н. Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий / Е.Н. Калемберг, К.В. Давтян, О.В. Благова, А.А. Брутян, П.Д. Злобина, М.С. Харлап. Кардиоваскулярная терапия и профилактика —2023. —Т. 22. № 5. —С. 54-63.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Глезер Марии Генриховны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой кардиологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского;

Сергеевой Ольги Андреевны – кандидата медицинских наук, врача-терапевта отделения Центр персонализированной медицины «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы;

Эрлиха Дмитрия Алексеевича – доктора медицинских наук,



заведующего отделением кардиологии Акционерного общества «Ильинская больница», Московская область, г.о. Красногорск.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и практическая значимость. Указана значимость изучения механизмов развития фибрилляции предсердий (ФП) и выявления «вено-зависимой» и «не-венозависимой» ФП, что открывает важные перспективы для улучшения отбора пациентов на катетерную изоляцию устьев легочных вен. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован наличием у них достаточного количества научных публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – ФП и изучению ее механизмов, катетерным методам лечения при ФП.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

впервые в России продемонстрирована объективизированная (с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью петлевых регистраторов ЭКГ) частота рецидивов ФП после криобаллонной абляции (КБА) устьев легочных вен (ЛВ) в течение годового наблюдения, которая составила 34,3% после первичной КБА устьев ЛВ и 10,7% после повторной изоляции ЛВ без дополнительных воздействий;

впервые на проспективной исследуемой когорте сопоставлены данные о наличии воспалительного процесса (маркеры воспаления в крови, белки системы протеолиза), уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и результаты эндокардиальной

биопсии с рецидивированием ФП, в т. ч. бессимптомным, подтвержденным с помощью петлевого регистратора ЭКГ;

впервые проведена попытка выявить лабораторные предоперационные предикторы КБА ЛВ с учетом подтверждения бессимптомных рецидивов;

выявлена статистически значимо более высокая концентрация NTproBNP ( $p=0,008$ ) у пациентов с рецидивами ФП после изоляции ЛВ, прогностически неблагоприятное значение имела концентрация  $>504$  пмоль/мл;

отмечено достоверно более выраженное повышение уровня NTproBNP у пациентов с «не-венозависимой» ФП в сравнении с «венозависимой» ( $p=0,002$ );

обнаружены морфологические предикторы рецидивирования ФП после изоляции устьев ЛВ – фиброз миокарда желудочков второй степени и более ( $p=0,0462$ ), а также лимфоцитарная инфильтрация эндокарда, наличие которой ассоциировалось с тенденцией к выявлению «не-венозависимой» ФП. Пациенты с рецидивированием ФП после катетерной изоляции ЛВ имели достоверно более высокие титры антикардиальных антител к антигенам кардиомиоцитов ( $p=0,006$ ) и более низкий титр антикардиальных антител к антигенам проводящей системы сердца ( $p=0,003$ );

создана логистическая регрессионная модель, предсказывающая вероятность рецидивирования ФП у пациентов после КБА ЛВ, включающая тип и длительность ФП, уровни NTproBNP и антител к антигенам кардиомиоцитов.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

определены лабораторные и морфологические маркеры «не-венозависимой ФП» с субстратом вне ЛВ;

создана логистическая регрессионная модель, которая может стать важным клиническим инструментом для прогнозирования эффективности планируемой изоляции устьев ЛВ;



выявлена и обоснована в ходе нескольких субанализов предикторная способность NTproBNP как маркера атриопатии при ФП.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

показано, что применение разработанной логистической модели, после проведения дополнительной валидации, позволит на предоперационном этапе более тщательно отбирать пациентов с ожидаемым хорошим результатом КБА устьев ЛВ;

установлены догоспитальные маркеры эффективности изоляции ЛВ: тип и длительность ФП, уровни NTproBN и антител к кардиомиоцитам в крови, помогающие сократить количество повторных процедур, тем самым снизить расходы здравоохранения;

результаты исследования о предикторах ФП с субстратом вне ЛВ, и связи маркеров воспаления и фиброза миокарда с рецидивированием ФП можно использовать при планировании более крупных рандомизированных исследований по проблемам повышения эффективности КБА устьев ЛВ;

полученные данные о взаимосвязи уровня NTproBNP с «не-венозависимой» ФП можно использовать в работе стационаров, выполняющих процедуру КБА ЛВ, с целью прогнозирования неэффективности данного вмешательства на дооперационном этапе; в практической работе специализированных медицинских учреждений, осуществляющих лечение пациентов с ФП; в работе кафедр, отделов, лабораторий научно-исследовательских учреждений, занимающихся проблемами аритмологии, в образовательном процессе высших учебных заведений и факультетов дополнительной профессиональной подготовки специалистов по специальности кардиология. Результаты исследования применяются в практической деятельности отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, г. Москва.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что

достоверность подтверждена достаточным объемом исследуемой выборки ( $n=100$ ), использованием современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов: имплантируемого петлевого регистратора ЭКГ, эндомиокардиальной биопсии миокарда, иммуноферментного анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием среды R (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). При анализе данных применяли критерии Шапиро-Уилка, Манна-Уитна, Краскела-Уоллиса, Фишера, хи-квадрат Пирсона, t-критерий Стьюдента, ANOVA, однофакторная логистическая регрессия. Различия считались статистически достоверными при значениях двухстороннего  $p < 0,05$ .

**Личный вклад соискателя** заключается в непосредственном участии в отборе пациентов в исследование, курации пациентов в стационаре в периоперационном периоде, участии в проведении КБА ЛВ и сегментарной радиочастотной аблации ЛВ в качестве электрофизиолога, подготовке образцов биоптатов миокарда для морфологического исследования и интерпретация полученных результатов, формировании базы данных, проведении 12-месячного наблюдения за пациентами, программировании и анализе данных петлевых регистраторов ЭКГ, статистической обработке полученных в исследовании данных, подготовке статей и докладов по результатам исследования.

В ходе защиты диссертации в отзыве ведущей организации было высказано следующее критическое замечание, не имеющее принципиального характера и не снижающее значимости и ценности выполненной диссертационной работы: «...работа несколько перегружена цифровыми и табличными данными, что, конечно же, связано с использованием большого числа методик и статистической обработкой множества параметров, в т. ч. тех, которые, как выяснилось после проведения работы, не имеют не только достоверных отличий, но и реальной диагностической значимости».

Соискатель Калемберг Е.Н. дала аргументированный ответ: «Ввиду



большого количества показателей, подлежащих статистической обработке, работа действительно включает в себя множество таблиц, схем и рисунков. Также справедливо отмечено, что некоторые показатели не показали своей статистической значимости, однако их использование оказалось полезным в дополнительных анализах и демонстрирует необходимость продолжения последующих исследований».

Также в ходе защиты диссертации 5 человек (все члены диссертационного совета) задали по исследованию вопросы, которые не содержали критических замечаний. Соискатель Калемберг Е.Н. дала исчерпывающие ответы на все вопросы.

На заседании 17 апреля 2024га диссертационный совет принял решение – за решение актуальной научно-практической задачи современной кардиологии: изучение механизмов ФП с выделением «венозависимой» и «не-венозависимой» ФП и определение предикторов ФП с субстратом вне ЛВ, позволяющих существенно улучшить отбор пациентов на дооперационном этапе КБА, что имеет важное значение для практической медицины, присудить Калемберг Е.Н. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.20. (Кардиология) и 5 доктора наук по специальности 3.2.3. (Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН



Драпкина Оксана Михайловна

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

«18» апреля 2024 г.