

## 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), доцента Напалкова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Певзнера Дмитрия Вольфовича «Сравнение эффективности и безопасности имплантации устройств, окклюзирующих ушко левого предсердия, и антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий и различным риском кровотечений и тромбоемболических осложнений в реальной клинической практике», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. У пациентов второй половины жизни наличие ФП в сочетании с дополнительными факторами риска (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и др.) резко повышает риски развития инсульта и системных эмболий. Несмотря на очевидную необходимость назначения оральных антикоагулянтов пациентам с высоким риском тромбоемболических событий (ТЭО) согласно всем клиническим рекомендациям (национальным и международным), ряду больных это выполнить невозможно вследствие их нежелания или наличия противопоказаний к данной терапии. В этой связи в последние годы с большой надеждой рассматривается альтернативный метод профилактики инсульта, представляющий собой изоляцию ушка левого предсердия (УЛП) с помощью окклюдеров. Их эффективность и безопасность была изучена в ходе различных РКИ, однако данный метод рассматривается большинством экспертов как «попытка отчаяния» и имеет невысокий класс рекомендаций. Кроме того, окклюдеры УЛП недостаточно изучены у пациентов с противопоказаниями к назначению антикоагулянтов, а также не сравнивались между собой (АВК vs ПОАК). Принципы краткосрочной и долгосрочной антитромботической терапии, а также отдаленные последствия установки окклюдеров на течение фибрилляции предсердий и хронической

сердечной недостаточности в настоящее время не определены. В этой связи диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича представляется крайне актуальной, так как проливает свет на одну из «серых зон» клинических рекомендаций по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий.

### **Новизна полученных результатов, выводов, рекомендаций**

Настоящее исследование является первой работой, в ходе которой были подтверждены преимущества эндоваскулярной изоляции УЛП в сравнении с отсутствием какой-либо антитромботической профилактики у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих абсолютные противопоказания к приему антикоагулянтов. У пациентов без противопоказаний к антикоагулянтной терапии впервые предпринято сравнение трех представителей класса ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) по эффективности и безопасности. Также впервые был продемонстрирован лучший профиль эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином и двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) в краткосрочный период после установки окклюдера Watchman. Кроме того, автором работы впервые было изучено влияние эндоваскулярной изоляции УЛП на течение ФП и хронической сердечной недостаточности при длительном (3 года) наблюдении.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Контингент обследованных пациентов и дизайн исследования полностью соответствуют цели и задачам исследования. Работа представляет собой проспективное исследование с включением 379 пациентов с фибрилляцией предсердий. При обследовании пациентов были использованы современные высокоинформативные методы инструментального исследования, позволяющие получить достоверную информацию. Методы статистического анализа абсолютно адекватны дизайну исследования и взятым

в расчет показателей. Анализ выполнялся с помощью лицензионного программного обеспечения. Результаты исследования не противоречат здравому смыслу, известным закономерностям и имеющимся литературным данным. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных достоверных результатов и могут по праву считаться обоснованными.

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

Результаты исследования существенно расширяют и дополняют современные представления о ведении пациентов с фибрилляцией предсердий с имплантацией окклюдеров УПП у лиц с абсолютными противопоказаниями к применению оральных антикоагулянтов. Была подтверждена безопасность данного оперативного вмешательства в целом и выявлены предикторы, указывающие на вероятность развития тромбоза поверхности окклюдеров в отсроченном периоде. Было проведено сравнение эффективности и безопасности окклюдеров двух видов (Watchman и Amplatzer Amulet), выявившее их сопоставимость по данным характеристикам. У пациентов с имплантацией окклюдеров при долгосрочном наблюдении показано отсутствие влияния на течение хронической сердечной недостаточности и тенденция к постепенному переходу пароксизмальной формы ФП в постоянную или длительно персистирующую.

Результаты исследования были внедрены в клиническую практику пациентов с ФП, имеющих показания к имплантации окклюдера УПП, в ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" МЗ РФ и оформлены в виде протокола ведения данной когорты больных.

### **Оценка диссертации по содержанию и структуре**

Диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича оформлена по стандартному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания

материалов и методов, результатов исследования, приведенных в двух частях в соответствии с дизайном исследования, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 23 отечественные и 142 зарубежные публикации, а также приложения. Текст работы представлен на 261 странице и иллюстрирован 69 таблицами и 37 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность, цели и основные задачи диссертационного исследования, расставляет акценты на научной новизне и практической значимости работы, приводит данные по степени достоверности и апробации полученных результатов.

Обзор литературы написан подробно, хорошо систематизирован и создаёт впечатление глубокой погружённости автора в изучаемую проблему. Детально представлены и проанализированы не только общие аспекты (патофизиология тромбообразования при ишемическом инсульте на фоне ФП), но также вся имеющаяся доказательная база по имплантации окклюдеров, включая их эффективность и осложнения на фоне их установки.

В главе «Материалы и методы» чётко и досконально представлены дизайн исследования, который был разделён на 2 части. Особенно хочется отметить графическое отображение структуры исследования, по сути являющегося одноцентровым регистром, которое позволяет не запутаться в хитросплетениях различных анализируемых групп. Подробно описаны методы обследования, особенности оперативного вмешательства, а также все нюансы 3-летнего проспективного наблюдения за пациентами. Методы полностью отвечают поставленным задачам, а статистическая обработка выполнена на высоком уровне.

В главе «Результаты» подробно представлены характеристики и исходы пациентов с ФП, которым были имплантированы окклюдеры, с детальной характеристикой предоперационного обследования и ранних исходов оперативного вмешательства в сочетании с их неблагоприятными предикторами. Данные второго этапа исследования предполагали подробный

анализ отдалённых осложнений имплантации окклюдеров, включая взаимосвязь с проводимой антитромботической терапией. В отдельно выделенных подразделах было проанализировано влияние окклюдеров на течение фибрилляции предсердий, а также развитие и течение хронической сердечной недостаточности. Особый интерес вызывает разработанная статистическая модель риска перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную, сравнение различных представителей класса ПОАК, а также установление факторов, негативно влияющих на приверженность антикоагулянтной терапии на фоне 3-летнего наблюдения за пациентами. Изложенный материал богато иллюстрирован рисунками и таблицами и воспринимается как полноценное крупное клиническое исследование.

В главе «Обсуждение» автор проводит интересное и наукоемкое сравнение собственных данных с результатами похожих зарубежных исследований, анализирует имеющиеся позиции клинических рекомендаций по ведению пациентов данной группы, обсуждает методы визуализации УЛП и анестезиологического пособия при имплантации окклюдера, а также сравнивает отдаленные исходы, полученные в ходе собственного исследования, и по международным данным.

Правомочность выводов и практических рекомендаций не вызывает никаких сомнений. Их ценность и научная обоснованность могут лечь в основу обновления клинических рекомендаций по ведению пациентов с ФП с имплантируемыми окклюдерами, имеющих и не имеющих противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 12 научных статей – в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

### **Вопросы по диссертационной работе**

Общая характеристика работы – резко положительная, замечаний по содержанию и оформлению работы нет. При знакомстве с диссертацией возникло 1 вопроса к соискателю:

- Каково отношение автора к гипотезе о влиянии окклюдеров на прогрессирование фибрилляции предсердий с учётом того, что данная аритмия может переходить с пароксизмальной формы на постоянную и без имплантации окклюдера при длительном наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий?

### **Заключение**

Диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича на тему: «Сравнение эффективности и безопасности имплантации устройств, окклюдирующих ушко левого предсердия, и антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий и различным риском кровотечений и тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является самостоятельной, полноценной, законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы на основании выполненных автором исследований, а именно применение эндоваскулярной изоляции УЛП как метода профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, что является важной проблемой современного здравоохранения.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней", с редакциями от 30 июля 2014 г. №723, от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024, от 1 октября 2018 г.№1168, от 20 марта 2021 г. N 426, 11 сентября 2021 г. N 1539, от 26 сентября 2022 г. №1690, от 26 января 2023 г. №101, от 18 марта 2023 г.№415, от 26 октября 2023 г. №1786, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Певзнер Дмитрий Вольфович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент -

профессор кафедры факультетской терапии № 1  
Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава РФ  
(Сеченовский Университет), доктор медицинских наук,  
доцент

Напалков Д.А.

Подпись д.м.н., профессора Напалкова Д.А. заверяю:

Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова  
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук,  
профессор



Воскресенская О.Н.

« 26 » января 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 7(499)248-53-83

E-mail: expedition@sechenov.ru