

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Татарского Романа Борисовича на диссертационную работу
Терехова Дениса Сергеевича «Геморрагические осложнения имплантаций
электрокардиостимуляторов на фоне различных режимов
антикоагулянтной терапии: частота, прогнозирование, профилактика»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия**

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Терехова Дениса Сергеевича является актуальным научным исследованием, имеющим большое значение для практической медицины. Она посвящена изучению частоты геморрагических осложнений при имплантациях ЭКС у пациентов, получающих постоянную антикоагулянтную терапию. Растущее с каждым годом количество вмешательств с использованием имплантируемых устройств, а также значительная доля пациентов, получающих хроническую терапию оральными антикоагулянтами в связи с наличием у них фибрилляции предсердий, обуславливает повышение частоты геморрагических осложнений. К одним из наиболее часто возникающих осложнений относится гематома ложа ЭКС, которая приводит к увеличению числа повторных операций, служит причиной увеличения сроков госпитализации и роста послеоперационных инфекционных осложнений.

В опубликованных ранее работах было продемонстрировано, что имплантация ЭКС на фоне продолженного приёма варфарина может сопровождаться более низким риском кровотечений, чем при временном переключении на гепарин, при этом риск тромбоэмболических осложнений при обоих подходах значимо не отличается. Однако статистическая мощность исследований, посвящённых данному вопросу, не всегда достаточна.

Дабигатрана этексилат зарекомендовал себя как эффективный прямой антикоагулянт с надёжным профилем безопасности, сопоставимый с варфарином в профилактике тромбозов при неклапанной фибрилляции предсердий. Вместе с тем, действующие клинические рекомендации по тактике антикоагулянтной терапии прямыми антикоагулянтами при имплантации ЭКС, не предлагают однозначного алгоритма действия в данной клинической ситуации. Особенностью также является то, что в оценке гипокоагуляционного эффекта дабигатрана можно опираться только на косвенные результаты показателей коагулограммы, что крайне затрудняет прогнозирование возможных осложнений, связанных с состоянием гемостаза.

Очевидно, что хирургические вмешательства, включая имплантацию искусственных водителей ритма, выполняемые на фоне постоянной антикоагулянтной терапии, могут сопровождаться геморрагическими осложнениями, однако частота их возникновения на фоне различных режимов периоперационной антикоагуляции, предикторы и способ коррекции подобных осложнений до настоящего времени остаются не вполне верифицированными. Поэтому изучение частоты, прогнозирование и профилактика геморрагических осложнений у пациентов данной категории является актуальной проблемой.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Полученные диссертантом результаты исследования представляют собой новые структурированные знания о частоте, структуре и факторах риска развития геморрагических осложнений у пациентов, подвергающихся имплантации ЭКС, на фоне различных режимов постоянной антикоагуляции, что позволило сформировать подходы к наиболее безопасной и эффективной методике коррекции периоперационной антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов.

Терехов Д.С. впервые продемонстрировал, что частота геморрагических и тромбозовых осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде у пациентов, получающих постоянную терапию

антикоагулянтами, зависит от вида применяемого препарата и режима его периоперационной коррекции.

Диссертантом впервые показана принципиальная осуществимость использования математической модели на основе искусственной нейронной сети, включающей параметры рутинной коагулограммы, для прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатрана этексилат.

На основе результатов логистического регрессионного анализа автором верифицированы предикторы риска развития геморрагических осложнений при имплантациях ЭКС на фоне плановой антикоагулянтной терапии. С целью уточнения роли факторов свёртывания VIII, IX и антител к VIII фактору в развитии геморрагических осложнений после имплантаций ЭКС на фоне постоянной терапии дабигатраном, Тереховым Д.С. проведён сравнительный анализ группы пациентов, получавших данный антикоагулянт, с группой сравнения, пациенты которой какой-либо антикоагулянтной терапии не получали. Было обнаружено, что для носителей антител к VIII фактору свёртывания, терапия дабигатраном может приводить к удлинению АЧТВ и, как следствие, служить усугубляющим фактором развития возможных геморрагических осложнений.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Использованный подход в изучении частоты геморрагических осложнений при имплантациях ЭКС на фоне различных режимов антикоагулянтной терапии, включающий интегральную оценку доступных практическому врачу факторов риска, позволил повысить клиническую эффективность и безопасность вмешательства, улучшить качество жизни и отдаленный прогноз данной категории пациентов.

В связи с тем, что автор на основе проведённого сравнительного анализа частоты геморрагических осложнений имплантаций ЭКС определил варианты коррекции периоперационной антикоагуляции, ассоциированные с наиболее благоприятным прогнозом, применению их в клинической практике должно

уделяться особое внимание. Это позволит стратифицировать пациентов с фибрилляцией предсердий и плановой антикоагулянтной терапией по риску развития геморрагических осложнений и выбрать наиболее оптимальный и безопасный подход к периоперационной антикоагуляции.

Автором было установлено, что вне зависимости от вида антикоагулянта и от способа периоперационной коррекции доз, общие предикторы риска геморрагических осложнений при имплантации ЭКС совпадают. Установленные диссертантом значимые модифицируемые факторы, к которым относятся: формирование субпекторального ложа ЭКС, время оперативного вмешательства, количество имплантированных электродов, а также впервые выявленный предиктор – фиксация устройства в ложе, позволяют разработать оптимальные подходы к методике имплантации искусственных водителей ритма, при этом соблюдая профиль безопасности процедуры.

В рамках проведённого исследования диссертантом была построена математическая модель на основе искусственной нейронной сети, включающая параметры рутинной коагулограммы, позволяющая прогнозировать риск геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатран, и оптимизировать тактику хирурга. Применение данной модели в практике персонифицирует неинвазивную диагностику геморрагических осложнений кардиохирургических вмешательств в целом, и служит дополнительным фактором в профилактике гематом при имплантациях ЭКС, в частности.

Степень обоснованности и достоверности основных положений, результатов и выводов диссертации

Степень обоснованности положений и выводы автора базируются на достаточном объёме исследований с использованием адекватных методологических подходов, обеспечивших представительность и достоверность данных. Диссертационная работа включала два больших раздела, в одном из которых были использованы дизайны открытого проспективного и ретроспективного исследования (пациенты, получающие варфарин), а во втором (относящемся к дабигатрану) применялась рандомизация. В работе

применены современные методы диагностики, адекватные целям и задачам исследования, а также соответствующие способы статистической обработки данных, позволяющие обосновать научные положения, результаты и выводы диссертационного исследования.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Терехова Дениса Сергеевича написана в традиционном стиле на 147 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 175 источников (19 отечественных и 156 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 26 рисунками, 30 таблицами.

В разделе «Введение» убедительно обоснована актуальность темы, научная новизна и практическая значимость. Цель исследования и сформулированные для её достижения задачи, облечены в чёткие формулировки, адекватно реализованы в работе и отражены в положениях, выносимых на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» автором проведён систематический обзор зарубежных и отечественных литературных источников, касающихся частоты геморрагических и тромбоземболических осложнений при имплантациях устройств у пациентов с различными подходами к тактике антикоагулянтной терапии. Применяемые в современной кардиохирургической практике режимы коррекции периоперационной антикоагуляции тщательно разобраны с позиции их эффективности и безопасности. Сложность оценки антикоагуляционной активности у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты, определяет необходимость поиска специфических методик, позволяющих косвенно определить их биологический эффект и таким образом прогнозировать потенциальные геморрагические осложнения.

В главе 2 «Материал и методы исследования» подробно описываются исследуемые пациенты, критерии включения/исключения, проводимые клинические, лабораторные, инструментальные обследования. Детально

изложены методы статистической обработки материала. В соответствии с целью и задачами, автором было обследовано 864 пациента, из них 432 человека вошли в группу сравнения. Следует отметить, что методологические подходы научного исследования точно выверены и подчинены достижению цели и решению задач, поставленных автором.

Глава 3 «Результаты собственных исследований и их обсуждение» состоит из 5 разделов, в которых подробно описаны полученные результаты исследования. Раздел 3.1 содержит данные сравнительного анализа клинической характеристики пациентов группы варфарина, на время вмешательства которым производилось временное переключение на гепарин, и пациентов с непрерывным приёмом варфарина. Аналогичным образом сравнение проведено в группах пациентов, получающих дабигатран с отменой антикоагулянта за 24 часа и за 12 часов до операции. Также было тщательно выполнено подтверждение сопоставимости групп с соответствующими им группами сравнения.

Раздел 3.2 посвящён описанию особенностей техники оперативных вмешательств у пациентов с различными тактиками периоперационной антикоагулянтной терапии. Автором, с применением методик статистического анализа, произведено сопоставление групп по основным хирургическим характеристикам, включающим вид имплантированного устройства, количество электродов, время операции, тип венозного доступа, формирование ложа ЭКС субпекторально, фиксацию ЭКС в ложе.

В разделе 3.3 детально описываются результаты коагуляционных тестов. Диссертантом приведено развёрнутое описание особенностей лабораторной диагностики у пациентов каждой из групп, включенных в исследование, в зависимости от получаемого антикоагулянта и периоперационной тактики. Аналогичным образом проанализированы данные коагулограмм соответствующих групп сравнения. Автором подробно описана взаимосвязь результатов коагуляционных тестов с дозировками получаемых пациентами антикоагулянтов, а также их корреляция с распределением пациентов в

операционном графике. Отдельно оценивались показатели активности VIII, IX факторов свёртывания и наличие антител к фактору VIII. Диссертантом представлены убедительные доказательства влияния антител к фактору VIII у пациентов, получающих дабигатран, на уровень АЧТВ, что позволяет предположить негативное влияние данного фактора на частоту геморрагических осложнений. Данное обстоятельство представляется особо важным с учётом наличия литературных данных о достаточно высокой распространенности носительства указанных антител в популяции.

В разделе 3.4 представлены результаты исследования частоты и структуры осложнений оперативных вмешательств. На обширном клиническом материале диссертантом проведена оценка и сравнение частоты геморрагических осложнений, степени их тяжести, классифицируемой по шкале De Sensi, проведён анализ повторных хирургических процедур, ассоциированных с развившимися гематомами. В ходе проведённого анализа, автором продемонстрировано достоверное преобладание частоты геморрагических осложнений в группе пациентов, которым периоперационно выполнялось переключение антикоагуляции с варфарина на гепарин; в группе пациентов, получающих дабигатран, эта тенденция наблюдалась в подгруппе с короткой отменой препарата до вмешательства (за 12 часов). Автор, рассматривая причинно-следственные связи развития геморрагических осложнений с видом антикоагулянта и режимом его периоперационной коррекции, отмечает не только непосредственно частоту возникновения данных событий, но и степень их тяжести, а также необходимость в повторных хирургических процедурах, что позволяет произвести интегральную оценку каждой из рассматриваемых методик периоперационной коррекции антикоагулянта в условиях реальной практики. В ходе изложения материала данной главы автор оперирует конкретными клиническими примерами.

В отдельной части главы 3 автором путём построения регрессионной модели верифицированы предикторы риска развития геморрагических осложнений, ассоциированных с гипокоагулянтным состоянием.

Установленные корреляционные взаимосвязи модифицируемых факторов риска (формирование ложа ЭКС субпекторально, длительность операции, количество имплантированных электродов, фиксация ЭКС, женский пол и приём пациентом ацетилсалициловой кислоты) с развитием послеоперационных гематом, позволяют рекомендовать хирургам соблюдать тщательный интраоперационный контроль при выполнении процедуры в случае наличия одного или нескольких факторов риска.

Отдельный раздел главы 3 посвящён прогнозированию риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатран. Автором предложена математическая модель на основе искусственной нейронной сети, включающей параметры рутинной коагулограммы. Наибольший вес в прогнозировании развития гематом имели следующие факторы: протромбиновое время (100%), ПТИ (83,0%), МНО (83,0%), тромбиновое время (89,2%). Резюмируя полученные данные о хорошей предсказательной ценности полученной модели в отношении развития гематомы у пациентов, получающих дабигатран, автор обосновывает возможность использования данного способа прогнозирования риска геморрагических осложнений.

В подглаве 3.5 излагается обсуждение результатов, отличающееся системным подходом, содержащее сопоставление поставленной цели и задач диссертации с полученными результатами и данными современных отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой тематике, а также аргументацию собственных заключений.

Как несомненное достоинство следует отметить грамотность изложения материала, отсутствие грамматических и стилистических погрешностей.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства образования и 1 статья в международном журнале, реферируемом в PubMed, что соответствует

требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы, соответствует тексту диссертации и требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Принципиальных замечаний к оформлению диссертации и автореферата нет.

Замечания

В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. В части исследования, посвящённой пациентам, получающим дабигатран, выполнялась рандомизация. Почему в разделе исследования, касающегося варфарина, не была применена данная процедура?

2. Структура осложнений, проанализированных в диссертации, представлена в основном осложнениями геморрагического характера. Насколько справедливым, с учётом минимальной частоты тромбоэмболических осложнений у исследованной категории пациентов, представляется предположение о потенциально возможных больших сроках нахождения пациента вне гипокоагуляционного диапазона при имплантациях устройств?

Заключение

Диссертационная работа Терехова Дениса Сергеевича «Геморрагические осложнения имплантаций электрокардиостимуляторов на фоне различных режимов антикоагулянтной терапии: частота, прогнозирование, профилактика» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – улучшение результатов хирургического лечения нарушений сердечного ритма и проводимости с применением имплантируемых устройств у пациентов, получающих плановую антикоагулянтную терапию,

имеющей существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Терехова Дениса Сергеевича на тему «Геморрагические осложнения имплантации электрокардиостимуляторов на фоне различных режимов антикоагулянтной терапии: частота, прогнозирование, профилактика» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук (14.01.26 -
сердечно-сосудистая хирургия;
14.01.05 - кардиология), ведущий
научный сотрудник научно-
исследовательской лаборатории
интервенционной аритмологии
научно-исследовательского отдела
аритмологии, доцент кафедры детских
болезней ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Минздрава
России

Роман Борисович Татарский

Подпись д.м.н., Р.Б. Татарского заверяю:
Учёный секретарь совета



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
тел. +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru адрес сайта: www.almazovcentre.ru