

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук

Сапельникова Олега Валерьевича 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

Актуальность диссертационного исследования Терехова Д.С. не вызывает сомнений, так как работа посвящена одной из современных проблем в сердечно-сосудистой хирургии – геморрагическим осложнениям имплантаций ЭКС, возникающим на фоне плановой антикоагулянтной терапии. Актуальность работы определяется тем, что несмотря на наличие руководств по периоперационному применению антикоагулянтов, в первую очередь – варфарина, при имплантации электрофизиологических устройств, к которым относятся электрокардиостимуляторы, существует очевидная нехватка доказательного материала в отношении тактики коррекции новых прямых оральных антикоагулянтов, а существующие лабораторные методики определения их антикоагулянтного эффекта не всегда информативны. Соблюдение баланса между предотвращением развития тромбоэмболических осложнений, с одной стороны, и минимизацией частоты геморрагических осложнений, с другой, является одной из сложнейших задач в современной сердечно-сосудистой хирургии. Таким образом, обсуждаемая диссертационная работа заслуживает внимания и, несомненно, представляет интерес.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором посредством комплексной оценки различных тактик периоперационной антитромботической терапии проведён анализ частоты геморрагических и тромбоэмболических осложнений в ближайшем и отдалённом

послеоперационном периоде у пациентов, подвергающихся имплантации ЭКС. Кроме того, диссертантом продемонстрирована возможность использования искусственной нейронной сети, включающей параметры рутинной коагулограммы, с целью снижения частоты осложнений, связанных с состоянием системы гемостаза у пациентов, получающих дабигатрана этексилат.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют оптимизировать подходы к наиболее безопасным режимам периоперационной тактики антикоагулянтной терапии при выполнении оперативных вмешательств с применением искусственных водителей ритма. Благодаря созданной в рамках проведённого исследования регрессионной модели, позволившей выявить предикторы развития геморрагических осложнений, был разработан алгоритм хирургического пособия при имплантациях ЭКС, способствующий снижению частоты развития послеоперационных гематом. На основе полученных данных об усилении гипокоагуляционного эффекта дабигатрана этексилата у пациентов, являющихся носителями антител к VIII фактору свёртывания, сделан вывод о возможности учащения геморрагических осложнений, обусловленных особенностями гемостаза, при меньшем сроке отмены антикоагулянта.

Значимость полученных результатов для науки и практики

На высоком методическом уровне, обеспеченном использованием рандомизированного дизайна и адекватной статистической обработки результатов, продемонстрировано влияние периоперационной антикоагулянтной терапии на твёрдые конечные точки (развитие геморрагических осложнений), что позволяет обеспечить эффективную трансляцию результатов исследования в практику. Практическая значимость выполненного исследования заключается в предложении автором, на основании статистически достоверных результатов, наиболее безопасного подхода к антикоагулянтной терапии при имплантациях ЭКС. Так, для пациентов, получающих варфарин, доказано, что более предпочтительной является

периоперационная тактика с продолженным приёмом варфарина, чем временное периоперационное переключение на гепарин, вследствие меньшей частоты геморрагических осложнений. Для пациентов, получающих дабигатран, с тактикой отмены антикоагулянта за 12 и за 24 часа до вмешательства, подтверждена большая вероятность развития геморрагических осложнений в случаях короткого срока нахождения пациента вне гипокоагуляционного диапазона.

Предложенная автором в рамках проведённого исследования математическая модель на основе искусственной нейронной сети, позволяющая посредством включения в неё параметров рутинной коагулограммы, оптимизировать прогноз геморрагических осложнений у пациентов, получающих дабигатран, представляет определённую ценность для клинической практики, при этом методика легко применима, достаточно информативна и не требует специального обучения врача.

Основываясь на большом по объёму клиническом материале, автор изучил активность фактора VIII и наличие антител к нему у пациентов, получающих дабигатран. Полученные статистически достоверные данные о повышении уровня АЧТВ у пациентов, имеющих антитела к ф-VIII могут быть актуальны в практической работе врачей сердечно-сосудистых хирургов, рентгенхирургов и кардиологов при оценке риска геморрагических осложнений интервенционных вмешательств и служить эффективным дополнительным инструментом в прогнозировании осложнений у пациентов высокого риска.

Степень обоснованности и достоверности основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность и обоснованность полученных результатов и выводов обеспечены достаточным клиническим материалом, использованные методы построения исследования и анализа результатов соответствуют современным требованиям. В ходе исследования проведен анализ крупной репрезентативной выборки, в общей сложности – 864 человек, подвергавшихся имплантации ЭКС. Представленные критерии включения и исключения четки, адекватны цели и

задачам проводимого исследования. В работе использованы как традиционные методы обследования: клинические, лабораторные, так и современные, высокоинформативные инструментально-лабораторные, включающие: УЗИ левого предсердия, определение активности VIII и IX факторов свёртывания и антител к VIII фактору. Кроме того, в работе применялась такая методика многомерного анализа данных, как создание прогностической модели на основе искусственной нейронной сети, позволяющей прогнозировать геморрагические осложнения у пациентов, принимающих дабигатран, на основании оценки вклада множественных переменных. Современные методы статистической обработки полученного материала дают возможность считать полученные данные сопоставимыми, а результаты – достоверными.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Терехова Дениса Сергеевича построена по классической схеме, изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 175 источников (19 отечественных и 156 зарубежных авторов). Текст работы дополняют 26 рисунков, 30 таблиц и 2 клинических примера.

Раздел «Введение» адекватно отражает актуальность темы, научную новизну, практическую ценность, реализацию результатов исследования, апробацию работы, публикации, структуру и объем диссертации. Цель и вытекающие из нее задачи четко сформулированы, полностью реализованы в работе и нашли свое отражение в положениях, выносимых на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» освещается проблематика выполнения инвазивных процедур с применением имплантируемых устройств на фоне плановой антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. В ней представлены основные подходы к тактике антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов, описаны преимущества и недостатки различных режимов коррекции периперационной антикоагуляции. При этом автором

обоснованно подчеркивается, что в настоящее время нет четких критериев выбора тактики периоперационной антикоагулянтной терапии при имплантации устройств, а также отсутствуют современные лабораторные методики определения гипокоагуляционного эффекта у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты.

Глава 2 «Материал и методы исследования» содержит информацию о дизайне исследования, в ней детально представлена клиническая характеристика исследуемых групп пациентов, исчерпывающе описаны применявшиеся автором методы исследования и статистической обработки материала. Автором четко и подробно описаны основные группы и группы сравнения. Описаны критерии включения в исследование и исключения из него, проиллюстрирован дизайн исследования. Всего автором было обследовано 864 пациента, находившихся на лечении в кардиохирургическом отделении. Из них 432 человека вошли в группу сравнения. Выделены и описаны сопутствующая патология у пациентов, частота применения основных классов кардиотропных препаратов, а также оценены различия в группах по шкале коморбидности Charlson. Дизайн исследования, разработанный диссертантом, включал 4 группы пациентов, различавшихся по методу коррекции периоперационной антикоагуляции в зависимости от применяемого антикоагулянта: пациенты, получавшие варфарин с заменой его на «гепариновый мостик» на период выполнения артимологического вмешательства (данная группа была сформирована ретроспективно); группа пациентов, продолжавших непрерывный прием варфарина в момент имплантации ЭКС (группа проспективного наблюдения); рандомизированная часть исследования включала пациентов, получающих дабигатран, которые по результатам рандомизации сформировали группы с отменой дабигатрана за 24 часа и за 12 часов до оперативного вмешательства.

В качестве методов исследования в диссертационной работе были использованы лабораторные тесты оценки системы гемостаза, включающие: протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, АЧТВ, тромбиновое

время, а также определение активности VIII и IX факторов свёртывания и антител к VIII фактору. Пациентам с целью оценки объёма гематомы и определения выбора активной хирургической или консервативной тактики лечения выполнялось ультразвуковое исследование зоны, где проводилось вмешательство. Для оценки риска тромбоэмболических осложнений применялась классификация, на основании рекомендаций Американской коллегии торакальных хирургов по антитромботической терапии и профилактике тромбозов (2012). Глава заканчивается подробным описанием статистических методов, используемых для обработки данных.

Глава 3 «Результаты собственных исследований и их обсуждение» представлена единым информационным блоком, разделенным на логически связанные параграфы. В главе подробно описаны полученные результаты исследования. В разделе 3.1 проведен сравнительный анализ клинической характеристики группы варфарина, получавшей «гепариновый бриджинг» и пациентов, продолжавших непрерывный прием варфарина, аналогичным образом каждая из этих групп отдельно сопоставлялась с группами сравнения. Такой же анализ был проведён в группах пациентов, получающих дабигатран с отменой антикоагулянта за 24 часа и за 12 часов до операции. С целью оценки возможности дальнейшего анализа влияния вида антикоагулянта (варфарин против дабигатрана) на частоту и выраженность геморрагических осложнений после имплантаций ЭКС, был проведён анализ клинических характеристик объединённой группы пациентов, получающих антикоагулянтную терапию варфарином (из ретроспективной и проспективной ветвей исследования), и объединённой группы пациентов, получающих терапию дабигатраном (группа до проведения рандомизации).

В разделе 3.2 представлена сравнительная оценка особенностей техники оперативных вмешательств у пациентов с различными тактиками периоперационной антикоагулянтной терапии. С целью подтверждения корректности сопоставления групп проведён анализ по таким характеристикам, как: вид имплантированного устройства, количество имплантированных

электродов, время операции, тип венозного доступа, анатомическая локализация ложа ЭКС и фиксация устройства в нём, а также экстренность процедуры.

Раздел 3.3 касается лабораторных параметров гемостаза; с учётом применения разных видов антикоагулянтов и тактик их периоперационной коррекции в каждой из групп, включённых в исследование, а также соответствующих группах сравнения, автором подробно описаны особенности лабораторного контроля и распределение пациентов в операционном графике, в зависимости от полученных результатов. Для пациентов, получающих в качестве плановой антикоагулянтной терапии дабигатран, автором отдельно были проанализированы показатели коагулограммы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и принимаемой дозы препарата, а также оценивалась активность VIII, IX факторов свёртывания и наличие антител к фактору VIII. Диссертантом подтверждено, что у пациентов, получающих дабигатран и имеющих антитела к фактору VIII, уровень АЧТВ был статистически значимо выше, чем у пациентов, которые данных антител не имели, что может служить дополнительным фактором геморрагических осложнений.

Отдельный раздел *главы 3* посвящён осложнениям интервенционных вмешательств. Автором проведён скрупулёзный анализ частоты геморрагических осложнений и их структуры с использованием клинически релевантной классификации гематом по De Sensi, что позволило обеспечить объективность результатов и возможность воспроизведения их оценки в клинической практике. Отдельного внимания заслуживает применение байесовской статистики при анализе частот, что в условиях относительно небольшого числа твёрдых конечных точек создаёт условия для корректного сравнения данных в различных группах и экстраполяцию результатов на больший объём наблюдений.

Значительный интерес представляет часть главы, посвящённая выявлению предикторов развития гематомы у пациентов, получающих плановую антикоагулянтную терапию. В результате построения регрессионной

модели диссертантом была подтверждена роль в качестве независимых предикторов гематомы таких переменных, как: формирование субпекторального ложа ЭКС, время оперативного вмешательства, количество имплантированных электродов, а так же женский пол и приём пациентом ацетилсалициловой кислоты. Очевидно, что данные факторы риска доступны лёгкой оценке практикующим хирургом, что позволяет быстро учитывать их в конкретной клинической ситуации. Особо необходимо отметить, что диссертантом в процессе исследования была подтверждена роль фиксации ЭКС как независимого предиктора развития гематомы. Данное наблюдение позволяет хирургу модифицировать протокол и технику оперативного вмешательства у пациентов высокого риска гипокоагулянтных осложнений для снижения частоты их развития. Таким образом, указанный раздел работы имеет непосредственный выход в хирургическую практику.

В подглаве 3.5 подробно обсуждаются полученные результаты, сравниваются с современными литературными данными, анализируется научная новизна проведённого исследования и практическая значимость. Результаты диссертационной работы обобщены в *Заключении*.

В работе имеется 5 выводов, которые соответствуют поставленным задачам исследования.

Научные положения и практические рекомендации используются в клинической практике отделения хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и кардиостимуляции (КХО №3) ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» г. Саратова.

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 науки России 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 соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы. Принципиальных замечаний к оформлению диссертации и автореферата нет.

Замечания

В ходе анализа диссертационного исследования возникли следующие замечания и вопросы, имеющие, в основном, уточняющий и дискуссионный характер:

1. Литературный обзор диссертации содержит раздел, посвящённый тройной антитромботической терапии, при этом автором в исследовании данная проблематика охвачена не в полной мере. Каковы возможные исходы и хирургические подходы в случае необходимости имплантации устройств пациентам, получающим тройную антитромботическую терапию?

2. В литературе описана методика профилактики гематом после имплантации устройств с применением специального компрессионного жилета. Поясните подробно, использовались ли в проведённой Вами работе какие-либо похожие средства профилактики гематом в послеоперационном периоде?

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 имплантаций 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, утвержденного 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.

Доктор медицинских наук (14.01.26 -
сердечно-сосудистая хирургия),
главный научный сотрудник,
руководитель лаборатории
хирургических и
рентгенхирургических методов
лечения нарушений ритма сердца
отдела сердечно-сосудистой хирургии
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии» Минздрава России

Олег Валерьевич Сапельников

Подпись д.м.н., О.В. Сапельникова заверяю:
Ученый секретарь, д.м.н.

Юлия Валерьевна Жернакова



ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
Тел.: +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-44-19
e-mail: info@cardioweb.ru адрес сайта: www.cardioweb.ru