

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук профессора, заведующего кафедрой физиологии и патологии ФГБОУ ВО «СПХФУ» Минздрава России Тюкавина Александра Ивановича о диссертации БЕРЕЗОВСКОЙ Гелены Анатольевны на тему «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология

**Актуальность темы.** При всей очевидной целесообразности и ожидаемой высокой результативности технологии коронаропластики со стентированием при ИБС опыт ее применения в клинике показал, что стентирование не решает в полной мере проблемы ишемической болезни сердца. Мировая и отечественная практика оперативных вмешательств на коронарных сосудах свидетельствует, что возобновление клинических проявлений ИБС после стентирования в течение первого года наблюдается почти у трети больных, а через пять лет число пациентов с рецидивами болезни достигает 40 %.

Проблема рецидивирования приступов стенокардии при ИБС после коронаропластики, с патофизиологической с точки зрения, не стало неожиданностью, поскольку стеноз коронарных артерий и его осложнения (острый коронарный тромбоз, инфаркт миокарда и др.) являются частным случаем системной патологии, в основе которой лежит совокупность неизменяемых факторов риска (полиморфизм генов-кандидатов, возраст и др.), конкретных гемических и циркуляторных патогенетических механизмов, а также другие заболевания (диабет, метаболический синдром и др), способствующие нарушению белкового, липидного и других видов обмена.

Этим обусловлена сложность изучения проблемы ИБС, необходимость решения не одной, но целого комплекса взаимосвязанных задач с привлечением не только клинических исследований, но и оригинальных экспериментальных, в том числе математических, методов изучения ведущих звеньев патогенеза болезни, а также адекватной экстраполяции результатов модельных исследований на процессы происходящие в организме больного ИБС.

Внедрение в организм чужеродных устройств, к которым относятся и современные стенты, вызывает в тканях типовую биологически детерминированную реакцию – процесс воспаления. При этом следует отметить, что при установке стента воспаление развивается одновременно в тканях, формирующих стенку сосудов, а также в самой крови. Порой упускается из вида, что кровь – это самостоятельная подвижная ткань внутренней среды организма, имеющая соединительнотканное происхождение, а стент, после его установки в просвете сосуда, становится фактором не только повреждения сосудистой стенки, но и индуктором медиаторов воспаления вследствие контактной активации крови, протекающей через каркасное устройство.

Если механизмы, опосредующие закупорку просвета самих стентов в основном изучены, поскольку они во многом связаны с несовершенством конструкций и особенностями материалов, из которых они изготовлены, то патогенез прогрессирования атеросклероза в сосудистой сети дистальнее места внутрисосудистой коррекции после коронаропластики во много остается неясным.

С этих позиций актуальность изучения механизмов нарушений местного и системного гемостаза, вызванных присутствием стентов в коронарных сосудах, а также оценка их влияния на интенсивность развития атеросклероза в сосудистом русле сердца для совершенствования прогноза и профилактики рецидивов ИБС после коронаропластики очевидна.

На протяжении последнего времени отмечается повышенный интерес исследователей медицинских, медико-биологических и немедицинских специальностей к разработке качественно новых подходов к индивидуальному экспертному анализу полученных результатов лабораторных тестов с помощью нейронных сетей. Во всем мире нарастает число публикаций, связанных с совершенствованием предиктивных технологий, с поиском информативных молекулярно-генетических маркеров научного предсказания клинических вариантов ИБС. В первую очередь, к ним относят полиморфные маркеры генов, кодирующие синтез белков, различных компонентов гемостаза, поскольку их полифункциональность предполагает связь генных мутаций с нежелательными событиями после инвазивных коронарных вмешательств. С геномными и эпигеномными механизмами, участием гистонов и мкРНК связывают не только изменения гемостатических механизмов, влекущие за собой развитие как тромбофилии, так и геморрагического синдрома, но и особенности ремоделирования стенки оперированных сосудов, провоцирующие расстройства кровоснабжения сердечной мышцы в бассейне коронарных артерий.

Таким образом, рецензируемая диссертация относится к научно-квалификационному исследованию, выполненному в рамках одного из приоритетных направлений современной медицинской науки и практики, а его актуальность не вызывает сомнений.

### **Научная новизна полученных данных, их ценность для науки и практики**

В диссертации впервые установлена роль тромбогенеза не связанного с тромбоцитами в доминировании тромбофилических процессов при ИБС после коронаропластики со стентированием. Автором выявлен комплекс показателей нарушений гемостаза, изменения которых позволяют

диагностировать выраженность гемостазопатий, а также усовершенствовать принципы патогенетической терапии пациентов с ИБС. Особый интерес для науки и клинической практики представляет установленный диссертанткой феномен изменения активности системы протеина С, ключевого ограничителя образования тромбина, в периоперационном периоде и в последующий год после реваскуляризации.

С учетом устоявшегося представления о том, что данный белок обладает целым спектром эффектов, связанных с регуляцией репаративных процессов и апоптоза, автор совершенно резонно привлекает внимание клинических фармакологов и специалистов в области клинической и лабораторной диагностики к оценке возможности применения современных препаратов, ингибирующих образование тромбина, под контролем теста генерации тромбина с целью предотвращения тромботических осложнений у больных после эндоваскулярных вмешательств.

Одной из новаций настоящей работы является разработка нейросетевой модели нарушений гемостаза после коронаропластики. Оригинальная виртуальная модель патологического явления построена на основе детального анализа вариантов тромбиногенеза у практически здоровых и больных людей. В корректности модели убеждает участие в ее создании профессионалов в области нейросетевого моделирования, фамилии которых автор указала в диссертации. Применение данного метода для оценки результатов обследования больных, в том числе и показателей теста генерации тромбина, выполненного до операции, позволяет получить прогностическую информацию о вероятности рецидивирования симптомов ИБС после оперативного вмешательства. Чрезвычайно важной характеристикой нейросетевой модели является возможность её «доучивания» после получения новой информации, включающей как новые наблюдения, так и дополнительные факторы.

Новизной обладают и результаты генетического исследования. Они позволили автору предположить, что в качестве молекулярно-генетических маркеров прогноза высокого риска рецидива ИБС может быть носительство пациентами варианта 34V гена *F13A1*. Осторожность автора в оценках прогностической ценности этих маркеров вполне обоснована, поскольку роль данного генетической аномалии в судьбе больного ИБС по современным данным крайне неоднозначна и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, рецензируемая работа содержит все необходимые признаки, которые позволяют заключить, что диссертация обладает новизной, ее результаты представляют безусловную ценность для совершенствования диагностики и лечения ИБС. В теоретическом плане она расширяет представления о механизмах рецидивирования этого заболевания после коронаропластики со стентированием и намечает пути совершенствования исследований в этом направлении.

#### **Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной для рассмотрения диссертационной работе использованы современные методы комплексной оценки состояния гемостаза и других систем организма, которые необходимо было использовать для достижения цели и решения задач, поставленных в работе. Достоверность полученных результатов подтверждается корректно спланированным дизайном исследования, достаточным количеством наблюдений и исследований, тщательной статистической обработкой фактических данных с использованием адекватных математических методов и программного обеспечения, а также строгой научной логикой при анализе результатов исследований и корректной их экстраполяцией в клинику.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы и достоверны.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа изложена по традиционному плану на 211 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, сформулированных выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и проанализированной литературы, включающего 231 источник. Диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком, она хорошо иллюстрирована - содержит 49 табл. и 22 рис.

Содержание и формат диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к работам такого рода. Название диссертации отражает сущность проведенных исследований. В главе "Введение" автором четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы, и другие разделы.

В главе "Обзор литературы" освещены наиболее актуальные аспекты исследуемой проблемы, включая описание современных представлений о причинах и механизмах развития интракоронарных осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации, приводящих к возобновлению клиники ИБС после эндоваскулярной коронарнопластики. Отдельно приводятся данные о нерешенных задачах, связанных с контролем действия антиагрегантных препаратов, входящих в состав традиционной антитромботической терапии у таких больных, по данным отечественных и зарубежных авторов. Обзор литературы написан доступным научным языком, что свидетельствует о высокой гуманитарной культуре и эрудированности автора.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно приводится клиническая характеристика обследованных больных и критерии их включения в исследование, конечные клинические события, результаты детального анализа общих характеристик исследуемой выборки пациентов, описание использованных методов функциональной и рентген-эндоваскулярной диагностики, лабораторного исследования крови и генетического тестирования, а также методы математического анализа, использованные в работе. Разработанный дизайн и выбранные методы позволяют решить поставленные в исследовании задачи

В 3 главе автор описывает результаты анализа клинических событий в течение первого года после реваскуляризации, оценивает актуальность известных факторов риска развития осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации в исследуемой выборке, а также приводит результаты повторных коронароангиографических исследований.

В 4 главе приводится сравнительная характеристика лабораторных исследований гемостаза, выполненных в группе сравнения и у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации. В данной главе также дано последовательное описание проводимых этапов математических преобразований, создание нейросетевой модели и интерпретация полученных с её помощью результатов – коэффициентов вероятности возобновления клинических проявлений ИБС после установки стента, а также оценка их клинической и прогностической значимости.

Результаты генетического исследования содержатся в 5 главе, где сначала приводятся результаты выявления носительства всех исследуемых полиморфных маркеров, а затем – анализ, связанный с установлением ассоциативных связей между носительством конкретного генотипа с риском рецидива ИБС после реваскуляризации.

Глава 6 посвящена подробному описанию клинического случая и комментариям к нему, включающим анализ клинических событий в тесной



связи с результатами проведённых исследований в динамике в течение нескольких лет наблюдения за пациентом. Этот приём позволил автору не только продемонстрировать клиническую значимость полученных в ходе своего диссертационного исследования результатов, но и аргументировать свои выводы относительно диагностической и прогностической ценности полученных данных.

В главе «Заключение» автор подводит итоги проведённой научной работы, оценивает степень справедливости рабочих гипотез, сформулированных в начале исследования, обсуждает соответствие выводов поставленным задачам, а также обозначает области практической и фундаментальной медицины, в которых могут использоваться результаты исследования. Автореферат и публикации автора в полной мере отражают содержание диссертационного исследования.

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

По материалам диссертационного исследования опубликовано 48 печатных работ, в том числе 22 полнотекстовых статьи, 19 из которых – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 статьи – в зарубежных изданиях; автором исследования была зарегистрирована база данных и получен патент на изобретение «Способ прогнозирования возобновления клиники ишемической болезни сердца с помощью нейронных сетей у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации». Основные результаты данного диссертационного исследования были апробированы на многочисленных международных и российских научных форумах и получили высокую профессиональную оценку специалистов в области кардиологии и патологической физиологии.

Диссертационная работа Березовской Г.А. содержит не только новые научные факты об нарушениях гемостаза при ишемии миокарда, но в ней обозначены пути к практическому применению научных находок в



медицинской практике с целью снижения риска возобновления клинических проявлений ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации.

**Замечания и вопросы.** Принципиальных замечаний к оформлению и по существу диссертации нет. Вместе тем при ознакомлении с работой появилось замечание и возникло несколько вопросов к диссертантке.

### **Замечание**

- 1) Диссертационная работа выполнена в лучших традициях отечественной патофизиологической науки – анализ фактического материала проведен в строгой логике причинно-следственных отношений механизмов патологических явлений. Диссертация по духу и исполнению отражает приверженность автора к классическому патофизиологическому подходу в клинической практике, но результаты работы, относящиеся к специальности - *патофизиология*, в выводах и положениях не отражены в виде отдельных позиций, а “рассыпаны” в таковых по первой специальности - *кардиология*. С учетом клинической направленности диссертации такая форма представления материалов вполне допустима, но при этом работа проигрывает как носитель положений, имеющих большое значение для привлечения внимания исследователей к фундаментальным аспектам современной кардиологии.

### **Вопросы:**

- 1) Известно, что при ишемии миокарда, вызванной нарушениями проходимости коронарных сосудов, формируются коллатеральные пути кровоснабжения, эффективность функционирования которых во многом определяет течение ИБС до оперативного вмешательства. После установки стента происходит частичное обкрадывание вновь образованных источников кровоснабжения ишемизированного миокарда.

Какова роль эндоваскулярной реваскуляризации *в нарушении механизмов саногенетической адаптации* миокарда к хронической ишемии при ИБС?

Связана ли частота рецидивов после операции с количеством шунтов установленных при коронаропластике?

2) Многие, но не все, эпизоды рецидивов ИБС связаны с нарушениями проходимости (рестенозом) стентов.

Каковы основные механизмы рецидивов ИБС после внутрисосудистой коронаропластики при *отсутствии* нарушений проходимости стентов?

3) Кровь как ткань внутренней среды изменяет свое агрегатное состояние в зависимости функционального состояния организма, качественных и количественных характеристик ее клеток, а также от диаметра и состояния эндотелия сосудов, через которые она протекает. Так, в аорте кровь по своим физическим свойствам менее всего напоминает ткань, она в наибольшей степени соответствует ньютоновской жидкости. В микрососудах менее 100 мкм, кровь максимально обретает свойства ткани и подчиняется законам течения суспензий. После установки стента и восстановления кровотока в миокарде, дистальное участка реваскуляризации, развивается реперфузионный синдром, повреждающий эффект которого оценить очень сложно. Помимо этого, стент как инородное устройство становится индуктором контактной активации крови и медиаторов воспаления и т.д.

При наличии такого числа неопределенностей и переменных величин, как Вы себе представляете «доучивание» нейросетевой модели для повышения точности ближайшего и особенно долгосрочного прогноза рецидивов ИБС после коронаропластики со стентированием?

### **Заключение**

Диссертация БЕРЕЗОВСКОЙ Гелены Анатольевны на тему «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология, является завершённой

научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок предложено решение актуальной теоретической и прикладной проблемы современной кардиологии – изучение механизмов гемостаза при ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации для совершенствования прогноза и профилактики осложнений заболевания.

По актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 в редакции постановления правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология.

### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой физиологии и патологии  
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор



А.И. Тюкавин

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А  
Телефон: 8(905) 205-05-42  
E-mail: atuykavin@mail.ru

Подпись руки Тюкавина А.И.

удостоверяю 24.09.2019

Начальник отдела документации Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России