

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Тыренко Вадима Витальевича
на диссертацию Березовской Гелены Анатольевны
на тему «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни
сердца после эндоваскулярной реваскуляризации»,
представленную на соискание учёной степени доктора медицинских
наук по специальностям:
14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология**

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была и остаётся наиболее частой причиной смерти во всем мире. Ежегодный рост частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), без которых невозможно представить диагностику и лечение данного заболевания, неминуемо влечёт за собой частоту послеоперационных осложнений, что и обуславливает актуальность темы диссертационного исследования. Развитие постимплантационных осложнений, прежде всего рестеноза и тромбоза внутри стента – наиболее частых причин рецидивов ИБС после ангиопластики со стентированием коронарных артерий,- неразрывно связано с гемодинамическими и гемореологическими нарушениями, обусловленными в системе гемостаза. Роль последнего, несмотря на очевидную значимость в развитии подобных изменений в коронарном русле, изучена недостаточно хорошо. Таким образом, предпринятая в данном исследовании попытка автора подойти к оценке состояния гемостаза и его нарушений у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, с разных сторон, чрезвычайно актуальна.

Приведённые в диссертации теоретические предпосылки позволили автору не только обосновать ряд рабочих гипотез, связанных с решением наиболее актуальных в изучаемой области научных и прикладных проблем – поиска возможности оценки действия антиагрегантных препаратов и

прогнозирования возобновления клиники ИБС после реваскуляризации, но и выбрать соответствующие методы для исследования и математического обработки полученных результатов.

Подробный анализ доступных в настоящий момент в мировой литературе результатов экспериментальных и клинических исследований обеспечил автору возможность эффективно использовать уникальные данные, полученные самостоятельно. К числу таких результатов, несомненно, относятся выводы о возможности использования параметров тромбогенеза для оценки действия антиагрегантных препаратов и создание математической модели, основанной на анализе этих параметров с помощью нейронных сетей и позволяющей с высокой долей вероятности прогнозировать возобновление заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации.

Универсальность полученных автором результатов представляет большой интерес для исследователей различных научных направлений и чрезвычайно актуальных для практического здравоохранения. В частности, факт снижения активности естественных антикоагулянтных систем в периоперационном периоде и в отдалённые сроки после вмешательства позволяет по-иному взглянуть на риск тромботических осложнений после ЧКВ в эти сроки, не ограничиваясь в основном проблемой генетически-обусловленной резистентности к антиагрегантным препаратам, активно обсуждаемой современными исследователями.

К числу наиболее интересных находок данного диссертационного исследования также можно отнести и выявление ассоциативной связи между носительством полиморфного маркера гена фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (FXIII) и высоким риском рецидива ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации, поскольку этот факт в настоящее время не объясним с точки зрения традиционного представления о функции самого

фактора в гемостазе и представляет огромный интерес для специалистов в области генетики, гемостаза и кардиологии.

Таким образом, представленное диссертационное исследование, в основе которого лежит многоплановое изучение нарушений в системе гемостаза, в том числе и генетически-обусловленных, у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, и оценка этих влияний на особенности течения заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации, посвящена решению глобальной проблемы современной кардиологии – прогнозированию возобновления клинических проявлений ИБС после ЧКВ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

О достоверности результатов, полученных автором, свидетельствует достаточное количество клинических данных, включающих обследование 317 человек, из которых 235 больных ИБС, использование разнообразных лечебно-диагностических методик, таких как коронароангиография и стрессЭхоКГ, лабораторные биохимические и генетические тесты, исследования гемостаза, а также применение для анализа полученных данных современных методов статистического анализа и математической нейросетевой модели, позволившей автору сформулировать и обосновать не только выводы, но и рекомендации по внедрению в клиническую практику полученных в ходе диссертационного исследования результатов.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

Автором была впервые показана возможность оценки действия антиагрегантных препаратов с помощью изменения параметров тромбогенеза на клиническом материале. Неоспоримой научной новизной и ценностью обладает и выявленный автором факт снижения активности естественной антикоагулянтной системы протеина С в периоперационном периоде, а также через 6 и 12 месяцев после реваскуляризации, подводящий

теоретическое обоснование под необходимость использования в эти сроки новых оральных антикоагулянтов. Не исключено, что именно это обстоятельство послужит в дальнейшем поводом для проведения масштабных клинических исследований с целью разработки новых схем лечения больных, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.

Огромный научный интерес к проведённому автором диссертационному исследованию связан и с результатами генетического исследования. Широко обсуждаемая в научном сообществе неоднозначная роль носительства варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего A1-субъединицу фибрин-стабилизирующего фактора (FXIII), в судьбе пациентов с ИБС, в настоящем исследовании получила более определённую значимость и была рекомендована автором в качестве критерия высокого риска возобновления клиники ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации.

Возможность прогнозирования риска рецидивов ИБС после реваскуляризации с помощью нейронных сетей является ещё одним неоспоримым фактом научной новизны и практической значимости проведённой диссертационной работы. Получение до ЧКВ индивидуального коэффициента вероятности возобновления стенокардии после вмешательства и разработка персональных рекомендаций по ведению пациентов на основе анализа лишь нескольких параметров тромбиногенеза одного лабораторного исследования с помощью единожды построенной нейросетевой математической модели, представляет не только научный факт, но и имеет большое клиническое и экономическое значение.

Таким образом, представленная для защиты диссертационная работа обладает всеми необходимыми для данной категории исследований качествами и характеризуется наличием очевидной научной новизны и высокой практической значимости, поскольку каждый из полученных научных фактов может быть использован в широкой клинической практике, а

все совместно – для решения одной глобальной проблемы, связанной с предотвращением рецидивов ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации.

Оценка содержания и оформления диссертации

Текст диссертации изложен хорошим литературным языком на 211 страницах машинописного текста в традиционном стиле и содержит 49 таблиц и 22 рисунка, адаптированных автором самостоятельно. Диссертация состоит из 7 глав, содержит отдельно сформулированные выводы, практические рекомендации и список применённых в тексте сокращений. Список литературных источников включает 231 источник.

Во «Введении» представлены статистические данные, подтверждающие актуальность выбранной для решения проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, научная и практическая значимость выполненной диссертационной работы, а также приведена информация о внедрении полученных результатов в учебный и лечебно-диагностический процесс медицинских учреждений Санкт-Петербурга и о личном вкладе автора в проведение исследования.

«Обзор литературы» посвящён анализу современных представлений о причинах и механизмах возобновления клиники ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации, а также о роли нарушений в системе гемостаза в развитии атеротромбоза и осложнений после вмешательства. Отдельно приводятся данные об особенностях действия антиагрегантной терапии у таких больных и о современном взгляде на возможности контроля действия антиагрегантных препаратов, а также генетические аспекты изучаемой патологии. Приведённые в данной главе факты расположены в логической последовательности, позволяющей автору подойти к чёткому представлению состояния изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» содержится информация о методах исследования, клинических характеристиках обследованных больных ИБС, среди которых результаты коронароангиографического исследования,

характеристика имплантированных стентов и терапевтического воздействия, перечень применённых лабораторных тестов, а также дизайн самого исследования и методы математического анализа, использованные в работе. Также приводятся критерии включения и исключения из исследования и конечные клинические события.

В третьей главе представлены результаты четырехлетнего проспективного наблюдения

Автором установлено, что на риск возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации главную роль играет тяжесть поражения коронарного русла, оцененной по шкале Syntax и фракция выброса левого желудочка. При этом не установлено влияние на рецидивирование стенокардии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

Четвёртая глава посвящена исследованию системы гемостаза у больных, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации. Помимо исследования рутинных коагулологических показателей автором пристальное внимание уделено оценке тромбиногенеза, не связанного с тромбоцитами. Выявленные особенности тромбиногенеза у больных, страдающих ИБС и СД 2 типа, свидетельствуют о снижении активности системы протеина С, что, возможно, и объясняет более высокий риск развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств. Также в главе автором детально представлены основные этапы разработки математической нейросетевой модели, позволяющей с помощью анализа параметров тромбиногенеза, оцененного до ЧКВ, рассчитывать индивидуальный коэффициент вероятности возобновления стенокардии после реваскуляризации.

Пятая глава посвящена генетическому анализу, выполненному в рамках данной работы. В ней подробно излагаются полученные автором данные и сравниваются с данными других исследований, посвящённые анализу носительства полиморфных маркеров генов факторов свёртывания крови и

фолатного обмена у больных ИБС, а также результаты поиска ассоциативных связей между возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации и носительством исследуемых генотипов. Автор делает вывод, что генетическая предрасположенность к возобновлению клинических проявлений ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации обусловлена как наличием мутаций в генах, кодирующих образование факторов свертывания и определяющих их функциональную активность, так и с отсутствием полиморфных вариантов, обладающих защитным эффектом.

В шестой главе приводятся описание клинического случая и комментарии к нему, демонстрирующие практическую значимость полученных автором результатов и возможность их применения в широкой клинической практике.

Глава «Заключение» сводится к анализу основных этапов проведённого исследования и полученных результатов, позволяющему подойти к обоснованию выводов, соответствующих поставленным задачам, а также сформулировать практические рекомендации. Полученные в ходе исследования результаты не противоречат опубликованным ранее в иностранной литературе материалам, а в значительной мере дополняют их и раскрывают новые направления для научного поиска новых подходов к ранней диагностике и современному лечению. Содержание печатных работ, опубликованных по результатам исследования, и автореферата соответствует материалам диссертации.

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в работе, и отвечает действующим требованиям, предъявляемым к оформлению. В нем в полной мере отражены результаты исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на многочисленных международных и российских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 48 печатных

работ, в том числе 22 статьи, 19 из которых опубликовано в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 статьи - в зарубежных изданиях; зарегистрирована база данных и получен патент на изобретение «Способ прогнозирования возобновления клиники ишемической болезни сердца с помощью нейронных сетей у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации».

Таким образом, проведённый анализ обсуждаемой диссертационной работы позволил прийти к выводу о высокой актуальности, а также наличию научной новизны и практической значимости данного исследования. Диссертация производит впечатление целостного, завершённого научного труда, основной задачей которого является решение важной практической проблемы – прогнозирования риска рецидивов ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации.

Заключение к работе.

Принципиальных замечаний нет. В процессе изучения работы возникли некоторые вопросы:

- 1 Почему в контрольной группе больных использовались липид-снижающие препараты – только статины в дозах, не являющихся максимальными рекомендованными
- 2 Чем можно объяснить снижение активности системы протеина С через сутки после ЧКВ?

Вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не сказываются на общей высокой положительной оценке исследования.

Заключение

Диссертация Березовской Гелены Анатольевны на тему «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации», предоставленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология, выполненная при участии научных

консультантов – доктора медицинских наук, профессора Карпенко М.А и доктора медицинских наук, профессора Петрищева Н.Н., является законченной научно-квалификационной работой, имеющей научное и практическое значение, и предоставляющей решение актуальной научной проблемы – прогнозирования рецидивов ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации.

Актуальность темы и объём проведённого исследования, научная и практическая значимость полученных результатов диссертации Березовской Гелены Анатольевны 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, в связи с чем автор представленной диссертации заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

Начальник кафедры факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения высшего
образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 14.01.05 – кардиология)
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
телефон/факс 8(812) 292-32-55, 8(921) 996-23-14
e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru



Тыренко В.В

5.09.2019

подпись Тыренко Вадима Витальевича - «заверяю».

Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Д.Е. Гусев

