

ОТЗЫВ

**Официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Дуплякова Дмитрия Викторовича
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

Непрестанное совершенствование техники проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), появление принципиально новых модификаций интракоронарных стентов и схем медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после эндоваскулярной реваскуляризации до настоящего времени не позволили уверенно гарантировать отсутствие рецидивов заболевания после эндоваскулярного вмешательства. При этом имеющиеся на данный момент попытки прогнозирования возобновления клиники ИБС после ЧКВ базируются лишь на оценке отдельных факторов, ограниченных либо анализом клинических и лабораторных признаков, либо оценкой анатомических особенностей и степени поражения коронарного русла по шкале Syntax Score, полученных в ходе рентгеноэндоваскулярного исследования. Именно поэтому чрезвычайно актуальным по-прежнему остаётся поиск интегральных показателей, обладающих высокой прогностической значимостью и способных обеспечить выявление групп высокого риска рецидивов заболевания после ЧКВ с целью персонализации лечения таких больных.

Среди причин возобновления клиники ИБС после реваскуляризации вполне уместно рассматривать многообразие как клинических вариантов течения самой ИБС, так и индивидуальных ответов на имплантацию стентов.

В этой связи абсолютно обоснованным представляется выбор автором в качестве предмета для детального исследования системы гемостаза, объединяющей процессы, индуцированные интракоронарным вмешательством, как в самой крови, так и сосудистой стенке.

Ещё одной проблемой, значение которой в возобновлении клиники ИБС после ЧКВ признано всеми исследователями без исключения, является неадекватность антитромботической терапии и отсутствие в широкой клинической практике интегральных методов контроля над действием препаратов, обладающих данными эффектами. Используемые в настоящее время методы лабораторного мониторинга антитромботической терапии в подавляющем большинстве основаны на оценке активности отдельных компонентов гемостаза, что не позволяет судить однозначно о состоянии данной системы в целом. Следовательно, поиск новых возможностей по лабораторной оценке состояния данной системы представляет огромный интерес для специалистов различных областей и связан со стремлением к снижению как тромботических, ассоциированных с рецидивами ИБС после реваскуляризации, так и геморрагических осложнений, прежде всего в периоперационном периоде.

Несмотря на большое количество популяционных исследований, посвящённых поиску генетических маркеров, ассоциированных с высоким риском возобновления клинических проявлений ИБС после реваскуляризации, остаётся актуальным выявление значимых генных аномалий, наличие которых также позволило бы выявить группу высокого риска рецидивов заболевания после вмешательства. Наличие в доступной литературе зачастую противоречивой информации на эту тему продолжает поддерживать высокий интерес исследователей к поиску новых маркеров и к оценке актуальности уже известных, среди которых в последние годы особо

высокий интерес связан с генами, кодирующими образование компонентов гемостаза.

Таким образом, диссертационное исследование, посвящённое изучению влияний нарушений в системе гемостаза на течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации и основанное на детальном исследовании системы гемостаза, оценке генетического статуса больных ИБС и поиске принципиально новых для решения данной проблемы в области кардиологии способов математического анализа, имеет, несомненно, высокую актуальность.

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

Достоверность результатов проведённого исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, подтверждается достаточным количеством клинических данных (было обследовано 317 человек, из которых 235 больных ИБС), обследованных с помощью рентгеноконтрастных (коронароангиография), лабораторных (биохимических и генетических исследований, исследований гемостаза), методов функциональной диагностики (ЭхоКГ). Полученные данные были обработаны посредством стандартных методов математического анализа, а также с помощью нейросетевой модели, что позволило автору сформулировать не только обоснованные выводы, но и дать рекомендации по применению в клинической практике полученных в ходе исследования результатов.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

Научная новизна проведённого исследования заключается в многоплановой динамической оценке системы гемостаза у больных ИБС в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации, позволившей выявить ранее малоизученные изменения в данной системе. В частности, при анализе интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза было установлено, что в периоперационном периоде, а также через 6 и 12 месяцев после ЧКВ происходит снижение активности системы протеина С, обладающей антитромботическими эффектами, что само по себе может явиться причиной увеличения риска развития тромботических осложнений. Кроме того, оценка связанного с тромбоцитами тромбиногенеза на фоне антиагрегантной терапии, позволила автору установить факт влияния данных препаратов на интенсивность образования тромбина и утверждать, что именно таким образом можно оценить действие данных препаратов.

Проведённое генетическое исследование, установившее, что носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего А1-субъединицу фибринстабилизирующего фактора (FXIII), ассоциируется с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации, не только представляет чрезвычайно интересный для учёных факт, но и позволяет в клинической практике рассматривать носительство данного полиморфного маркера в качестве критерия высокого риска рецидивов ИБС после вмешательства.

В диссертационной работе Березовской Г.А. впервые была предпринята попытка прогнозирования риска возобновления клиники ИБС с помощью нейросетевой математической модели, которая позволяет на основе анализа

параметров интенсивности и скорости тромбинообразования рассчитать ещё до ЧКВ индивидуальный коэффициент вероятности рецидива стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации и разработать персональные рекомендации по ведению таких пациентов.

Таким образом, ценность теоретических положений проведённой работы заключается в том, что каждый вновь полученный научный факт может быть использован в разработке самостоятельного научного направления, а практическая значимость сводится к возможности применения полученных результатов в широкой клинической практике, а главное – определены пути решения изучаемой проблемы в целом.

Оценка содержания и оформления диссертации

Текст диссертации изложен доступно, литературным языком в традиционном стиле на 211 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц и 22 рисунка, самостоятельно адаптированных и созданных автором. Диссертация состоит из 7 глав, имеет отдельно сформулированные выводы, практические рекомендации и список сокращений. Перечень использованной литературы включает 231 источник.

«Введение» содержит теоретические предпосылки, подтверждающие актуальность изучаемой проблемы, определены цели и сформулированы задачи исследования, изложены научная и практическая значимость работы, сведения о внедрении полученных результатов в учебный и лечебно-диагностический процесс, а также о личном вкладе автора в организацию и проведение исследования.

В главе «Обзор литературы» изложены современные представления о причинах возобновления клиники ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации и нарушениях в системе гемостаза, индуцированных вмешательством, особенностях антиагрегантной терапии и

оценке её действия, а также о генетических предикторах возобновления клиники ИБС после ЧКВ. Особый акцент в данной главе сделан на анализе результатов экспериментальных исследований и возможности экстраполяции полученных данных на человека, что в последствие позволило автору придти не только к теоретическим выводам, но и к обоснованию практической значимости и клинических рекомендаций.

Глава «Материалы и методы» содержит информацию о методологии проведения исследования, клинической характеристике обследованных больных ИБС, включающая данные о степени поражения коронарного русла и модификациях имплантированных стентов, дизайне исследования и методах математического анализа, применённых в работе. Подробно изложены критерии включения и исключения из исследования, а также приведены конечные клинические события.

В главе «Результаты исследования» приведены данные по анализу клинических событий и факторов риска возобновления клиники стенокардии после ЧКВ; подробно приведены результаты сравнительной оценки состояния различных звеньев гемостаза у практически здоровых людей и у больных ИБС, подвергшихся реваскуляризации; подробно изложены и прокомментированы все этапы построения нейросетевой математической модели, основанной на анализе параметров тромбиногенеза, оцененного до ЧКВ, а также проанализирована клиническая значимость полученных с помощью данной модели коэффициентов вероятности возобновления стенокардии после реваскуляризации.

Пятая глава посвящена анализу носительства полиморфных маркеров генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена у больных ишемической болезнью сердца, а также выявлению их возможной ассоциации с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной

реваскуляризации. Полученные результаты сопровождаются подробным обсуждением, содержащим сопоставление собственных данных с результатами других исследователей.

Шестая глава содержит описание клинического случая и комментарии к нему, позволяющие автору проиллюстрировать реальную актуальность данной работы и возможность применения результатов проведённого исследования в широкой клинической практике.

В «Заключении» приведены все этапы исследования в логической последовательности, позволяющей расставить акценты на наиболее значимых результатах, полученных автором, и придти к обоснованным выводам, соответствующим поставленным задачам. Содержание опубликованных по результатам исследования работ и автореферата соответствует материалам диссертации.

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, анализ предоставленной диссертационной работы позволяет сделать вывод о наличии высокой актуальности, научной новизны и практической ценности проведённого автором исследования. Диссертация производит впечатление целостного, законченного научного труда,

направленного на решение конкретной практической проблемы – прогнозирования риска возобновления ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации.

В ходе анализа диссертационной работы Березовской Г.А. появилось несколько вопросов к автору:

1. Почему отбор пациентов в исследование был ограничен 75 годами?
2. Проводилась ли оценка фракционного резерва кровотока перед имплантацией стента или внутрикоронарный ультразвук для исключения мальпозиции стента?

Заключение

Диссертация Березовской Гелены Анатольевны на тему «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации», предоставленную 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, содержащей решение актуальной научной проблемы, связанной с прогнозированием возобновления ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации и имеющей научное и прикладное значение.

По актуальности, полноте проведённого исследования, научной и практической значимости полученных результатов диссертация Березовской Гелена 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 обсуждаемой диссертации заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

Заместитель главного врача по медицинской части
ГБУЗ «Самарский областной клинический
кардиологический диспансер им. В.П. Полякова»,
доктор медицинских наук, профессор




Д.В. Дупляков

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им В.П. Полякова»
443070, Самара, Аэродромная ул., 43
тел.8(846) 373-70-64, 8(927) 729-72-73
e-mail: duplyakov@yahoo.com

Подпись заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», доктора медицинских наук, профессора Д.В. Дуплякова

«заверяю»

Начальник отдела кадров ГБУЗ
«Самарский областной клинический
кардиологический диспансер
им. В.П. Полякова»



И.П. Семёнова

16.09.2019