

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н. проф. А.В. Силин



2019г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Березовской Гелены Анатольевны «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 диссертационной работы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается лидирующей причиной летальности и инвалидизации населения в развитых странах. В нашей стране от неё страдает 15-18% взрослого населения и в ближайшее десятилетие, несмотря на снижение общей смертности, прогнозируемой ВОЗ, ожидается прирост летальности от ИБС почти на 2%. Помимо привычных медикаментозных методов лечения, в практику широко внедряются и хирургические методы, уже считающиеся вполне рутинными – стентирование и шунтирование пораженных коронарных артерий, позволяющие не только значительно улучшить качество жизни пациентов, но и увеличить её продолжительность. В настоящее время наиболее широко используется метод транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий, что обусловлено

относительной простотой этой процедуры, опять же относительно незначительной травматичностью, минимальным временем госпитализации, а также существенно более низкой себестоимостью в сравнении с традиционной операцией коронарного шунтирования.

Однако по мере увеличения числа процедур стентирования увеличивается и число больных с рецидивом ИБС (от хронической возвратной стенокардии до острых расстройств коронарного кровообращения: нестабильная стенокардия, острый ИМ и т.д.), нуждающихся в повторной коррекции миокардиального кровообращения, непосредственно после процедуры и/или в отдаленном периоде наблюдения. Как следствие, широкое распространение эндоваскулярного лечения ИБС послужило субстратом для появления новой проблемы здравоохранения – поиска методов и тактики лечения больных ИБС с рецидивирующей стенокардией.

Одной из очевидных причин возобновления симптоматики ИБС после реваскуляризации считается недостаточная эффективность антиагрегантных препаратов, что может быть обусловлено и отсутствием информативных методов оценки их действия. В связи с этим в последние годы активно изучаются возможности использования с этой целью теста генерации тромбина, позволяющего оценить динамику образования и инактивации *in vitro* тромбина – ключевого фермента гемостаза, образование которого происходит как в плазме крови, так и на поверхности активированных тромбоцитов. Данный тест позволяет довольно точно моделировать *in vitro* процесс образования тромбина в естественных условиях, оценить как не связанный, так и связанный с тромбоцитами тромбиногенез, характеризующий соответственно состояние плазменно-коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза, а также оценить активность системы протеина С, антитромботические свойства которой обусловлены не только возможностью регулировать интенсивность тромбиногенеза.

Кроме того, среди причин осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации рассматривают также и генетически обусловленные изменения системы гемостаза. Известно о роли полиморфных вариантов гена, кодирующего образование фактора V(F5), в развитии осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Сохраняется интерес и к полиморфным вариантам генов

протромбина (*F2*) и метилентетрагидрофолатредуктазы, ассоциативная связь которых с риском развития осложнений после ЧКВ установлена. Однако о роли полиморфных маркеров гена ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) в развитии РВС, а также о влиянии носительства генотипа Val34Leu фактора XIII на развитие тромбозов, как венозных, так и артериальных, однозначного мнения пока нет.

Таким образом, несмотря на большое количество накопленных к настоящему времени данных и наличие уже сформированных подходов к анализу причин рецидивов стенокардии после стентирования, поиск интегральных маркеров, отражающих суммарное воздействие различных патогенетических факторов возобновления заболевания, необходимых для персонализации лечения и улучшения отдалённых результатов реваскуляризации, остаётся актуальным. В связи с этим, диссертационную работу Г.А. Березовской, посвященную анализу нарушений гемостаза и связанного с этим рецидивирования клинических проявлений ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации, следует считать актуальной и практически значимой.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна работы заключается в том, что автором было показано, что под влиянием ингибиторов ЦОГ-1 (препаратов ацетилсалициловой кислоты) и блокаторов рецепторов тромбоцитов P_2Y_{12} (в частности, клопидогреля) происходит не только уменьшение интенсивности, но и скорости образования тромбина, связанного с тромбоцитами.

Автором было установлено, что непосредственно сразу после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации, а также в сроки спустя 6 и 12 месяцев после неё, активность системы протеина С, обладающей антитромботическими эффектами, достоверно снижается.

Автором было показано, что носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего А1-субъединицу фибринстабилизирующего фактора (FXIII), ассоциируется с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

На основе использования искусственной нейронной сети заданной

архитектуры, базирующейся на анализе параметров интенсивности и скорости образования тромбина, автором разработана и внедрена в клиническую практику математическая модель, позволяющая оценивать характер и выраженность изменений в системе гемостаза, прогнозировать вероятность рецидивов стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации, а также контролировать использование антиагрегантов.

Степень обоснованности и достоверности основных результатов, положений и выводов

Диссертация основана на результатах обследования 317 пациентов, направленных в разное время для проведения инвазивной коронароангиографии в условиях стационара ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 188 из которых (149 мужчинам и 39 женщинам) была выполнена первичная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, и 82 практически здоровых лиц группы сравнения. Указанная выборка является вполне репрезентативной.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы представлены в виде докладов, доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых "Вопросы трансфузиологии клинической медицины" (Киров, 2012); 58th Annual meeting of Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Liverpool, 2012); 22nd International Congress on Thrombosis (Nice, France, 2012); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до высоких технологий» (Узбекистан, Ташкент, 2012); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2012); 6-й Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (Москва, 2013); 1-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014); VII Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием (Москва, 2015);

Conference of ASMDA international society, (University of Piraeus, Greece, 2015); 14th International Symposium «Advances in Neural Networks – ISNN 2017» (Sapporo, Hakodate, and Muroran, Hokkaido, Japan, 2017); 25th Biennale International Congress on Thrombosis (Venice, Italy, 2018). В целом, по результатам исследования опубликовано 48 печатных работ, в том числе 22 статьи, 19 из которых опубликовано в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и 2 статьи – в зарубежных изданиях. Зарегистрирована база данных «Выбор стратегии ведения пациентов с ишемической болезнью сердца после коронароангиографии», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620978 от 25.08.2017. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования возобновления клиники ишемической болезни сердца с помощью нейронных сетей у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации» № 2675067 от 14.12.2018.

Таким образом, представленный в диссертации материал по своему объёму и набору использованных современных информативных методов исследования вполне адекватен цели и задачам исследования. Выводы работы и положения, выносимые на защиту, конкретны, логично вытекают из обобщения полученных автором данных с учетом мирового опыта проработки темы исследования. Достоверность полученных результатов определяется, помимо достаточного объёма выборки, формированием основных групп и групп контроля, использованием современных методов обследования, применением адекватных методов статистической обработки данных.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором работы существенно расширены представления о состоянии гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и о роли нарушений гемостаза в рецидивировании стенокардии после процедуры стентирования стенозированных коронарных артерий.

Автором выявлены новые возможности использования показателей интенсивности и скорости тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца для выявления нарушений в системе гемостаза, повышающих риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Автором определена прогностическая значимость показателей теста генерации тромбина в оценке риска возобновления клиники стенокардии после

эндоваскулярной реваскуляризации и выдвинуто предположение, что результаты данного теста вполне могут быть использованы в качестве показаний для назначения новых оральных антикоагулянтов.

Автором дана оценка variability показателей тромбогенеза в бедной тромбоцитами плазме, позволяющая выявить скрытые изменения в системе гемостаза, (к сожалению, обычно клинически не очень значимые), информация о которых может быть использована для прогнозирования развития геморрагических и тромботических осложнений у больных непосредственно перед плановыми хирургическими вмешательствами.

Продемонстрирована прогностическая значимость носительства полиморфных вариантов гена, кодирующего образование фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (XIII), с целью выявления пациентов с высоким риском рецидива стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Построена нейросетевая математическая модель, позволяющая на основе анализа параметров интенсивности и скорости образования тромбина (ETP, Peak, VI + rh-TM, %LT) получить индивидуальный коэффициент вероятности возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации с целью разработки персональных рекомендаций по ведению пациентов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск при определении цели и задач исследования, в достаточном количестве отображены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, самостоятельно осуществлен отбор больных ИБС для включения в исследование. Автором проведены основные методологические исследования, осуществлялся контроль за состоянием больных в динамике заболевания, анализ и обобщение полученных результатов, проведение их статистической обработки, формулировка выводов и практических рекомендаций, что, в целом, позволило ему написать диссертацию.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии

факультетской с курсом эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой и кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Помимо этого, результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе на кафедрах ВУЗов, занимающихся вопросами оказания неотложной помощи у пациентов с ИБС, при подготовке и усовершенствованию специалистов по вопросам патологической физиологии, терапии, кардиологии, при подготовке учебной и учебно-методической литературы, в работе специалистов практического здравоохранения.

Оценка содержания работы, ее завершенности и замечания

Диссертация представляет собой однотомный труд, изложена на 211 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы описания клинических случаев и результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами и 22 рисунками. Список литературы содержит 231 источник (29 русскоязычных и 202– зарубежных).

Во введении автор обосновывает выбор темы, ее актуальность, формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту; характеризует свой личный вклад в исследование, степень достоверности и апробацию полученных результатов.

В первой главе представлен обзор литературы, содержащий подробный анализ основных иностранных и ряда отечественных работ, посвященных насущной проблеме эффективности лечения больных ИБС, обусловленной постоянным ростом числа больных с имплантированными стентами, и связанными с этим проблемами рецидивов заболевания, приводящих не только к снижению качества и продолжительности жизни больных ИБС, но и к существенным экономическим затратам. Завершением данной главы явилось обоснование

дальнейших исследований в данной области медицинских знаний и их направление.

Во второй главе (методология и методы исследования) представлена характеристика обследованного контингента. Ещё раз следует отметить достаточную репрезентативность выборки (317 пациентов, направленных для проведения инвазивной коронароангиографии в условиях стационара ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, и 82 практически здоровых человека, вошедших в группу сравнения), что позволило автору сделать адекватную статистическую обработку результатов исследования. В этой же главе автор подробно описывает клиническую характеристику больных, подвергавшихся эндоваскулярной реваскуляризации (188 больных), дизайн исследования, характер проводимой медикаментозной терапии, использованные клинические и лабораторно-инструментальные и генетические методы обследования, а также методы анализа и статистической обработки данных.

В третьей главе приводится описание полученных собственных результатов. Подробно анализируются факторы риска возобновления клинических проявлений ИБС (острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, стабильной стенокардии напряжения II-III ФК) в течение всего периода наблюдения; влияние исходной формы ишемической болезни сердца на прогноз течения заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации; дается оценка состояния гемостаза у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации; проведен анализ результатов повторного коронароангиографического исследования у больных при возобновлении стенокардии после ЧКВ.

В четвертой главе проводится оценка интенсивности тромбиногенеза, не связанного с тромбоцитами; особенности тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца; интенсивность образования тромбина и активность системы протеина С у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации; описываются поиск возможных генетических предикторов рецидивов стенокардии после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, хорошо иллюстрирована, имеет классическую структуру, выполнена на современном методическом уровне, написана хорошим литературным языком. Девять выводов

отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, органично вытекают из материалов диссертации. Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Список литературы составлен по библиографическим правилам.

В автореферате в полной мере отражены основные положения диссертации. По материалам исследования опубликовано 22 работы, 19 из них (4 – в единоличном авторстве) – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Российской Федерации для публикации результатов научных исследований.

Таким образом, изучение фактического материала диссертации показало, что исследование проведено адекватными методами, полученные данные достоверны, их объем, качество и способы статистической обработки достаточны для решения поставленных задач.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, однако всё же обращает на себя внимание весьма умеренное количество русскоязычных источников в списке использованной литературы (причем девять из 29 принадлежит автору диссертации!), что вызывает желание узнать мнение автора по поводу такой немногочисленности.

Заключение

Диссертационная работа Березовской Гелены Анатольевны на тему «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора М.А. Карпенко и доктора медицинских наук профессора Н.Н. Петрищева, представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны новые теоретические и практические положения о сути процессов нарушений гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярной реваскуляризации, лежащих в основе антитромботических эффектов, что позволяет оценить характер и выраженность изменений в системе

гемостаза, прогнозировать вероятность рецидивов стенокардии и эффективно контролировать использование антиагрегантов, что, в совокупности, можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По своей актуальности, научной новизне, объёму проведённого исследования и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» (протокол № 2 от 18 сентября 2019 г.).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
и кардиологии им. М.С. Кушаковского
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук

Сайганов Сергей Анатольевич

