

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук Хирманова Владимира Николаевича на диссертацию Хруслова Максима Владимировича «Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбозомболических осложнений», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Важным инструментом сокращения заболеваемости, инвалидизации и смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях является рациональная антитромботическая терапия. В этом качестве широко используются непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К - АВК). В ряде случаев (у пациентов с искусственными клапанами сердца, некоторыми онкологическими заболеваниями при почечной недостаточности, в определенных социальных слоях населения) лекарствам из этой группы должно быть отдано исключительное предпочтение. Они могут быть очень эффективны и относительно безопасны только при корректном дозировании, что в значительной мере зависит от адекватности клинико-лабораторного мониторинга. Он должен включать в себя систематические анализы крови для оценки международного нормализованного отношения (МНО) и сопоставления этого параметра с клиническими характеристиками течения как основного заболевания, осложненного, с одной стороны, тромбозомболиями (или их рисками), а, с другой стороны, геморрагическими явлениями (или предпосылками к ним). Недостаточный антикоагулянтный эффект лекарства (АВК) повышает риск тромботических осложнений, а избыточный - увеличивает риск кровотечений. Одновременно существует множество дополнительных клинических *pro* и *contra*. В итоге оценивать этот баланс и, тем более, управлять процессом терапии АВК нелегко, а удержание параметра МНО в пределах заданного интервала нормы на протяжении части времени удастся лишь в

довольно малой части случаев. Существующие приемы мониторинга при лечении антикоагулянтами далеки от совершенства.

Поэтому диссертацию, целью которой было разработать клиничко-лабораторную модель мониторинга антикоагулянтной терапии и внедрить ее в лечебный процесс в субъекте Российской Федерации с целью повышения качества и безопасности продленной профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, можно считать вполне актуальным и масштабным исследованием в областях кардиологии и клиничко-лабораторной диагностики и, вместе с тем, разработкой технологии, необходимой для практического здравоохранения.

Для достижения этой цели потребовалось последовательно решить ряд задач: оценить эффективность и безопасность существующей модели продлённой профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих АВК (на эпидемиологическом уровне, в одномоментном поперечном срезе, на основании учета доли времени, в котором достигается целевой уровень антикоагуляции), обосновать целесообразность разработки и внедрения новых клиничко-лабораторных моделей мониторинга терапии АВК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбозомболических осложнений, модернизировать (опираясь на достижения персонализированной медицины и инновационные технологии) систему мониторинга МНО, включая соответствующий программный комплекс с базой данных, позволяющий в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение международного МНО с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата в электронной истории болезни, графическим построением зависимости «доза-МНО» для каждого пациента. Далее потребовалось внедрить разработанную систему в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений и, наконец, оценить клиническую и экономическую эффективность профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К и наблюдающихся при помощи инновационной клиничко-лабораторной системы мониторинга.

Полученные результаты, их новизна, ценность для науки и практики. Настоящее исследование опирается на достижения телемедицины, цифровых и

лабораторных технологий и является выражением уже существующей прогрессивной тенденции персонализации медицинских решений, но, вместе с тем, является совершенно оригинальной разработкой. Благодаря тому, что исследование было тщательно спланировано и основано на обширном материале собственных наблюдений, полученных при помощи современных точных методов, создана инновационная система централизованного клинко-лабораторного мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии препаратами АВК. Эта система апробирована и внедрена в практику здравоохранения крупного региона России. Система в таких условиях обеспечивает не только нахождение показателя международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне на протяжении не менее 70 % времени, но и снижение риска возникновения тромбэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих непрямые антикоагулянты, а также создает значительное сокращение экономических потерь. Созданная система контроля МНО, базирующаяся на принципах телемедицины, представляет собой готовую модель дистанционного мониторинга любого другого показателя состояния здоровья пациента. Например, она оказалась бы весьма уместной и полезной в условиях борьбы с эпидемией COVID-19

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Исследование опирается на обширную базу данных о полутора тысячах пациентов одной из областей РФ. Для признания достоверности, репрезентативности и значимости данных о качестве при существующей ныне (исходной) методике мониторинга важно то обстоятельство, что эти данные были получены на основании одномоментного эпидемиологического исследования (около полутысячи пациентов) с использованием корректного метода лабораторных замеров МНО (с помощью прибора Coaguchek XS) и анализа ключевого параметра качества - продолжительности нахождения параметра МНО в диапазоне целевых значений. После создания модели инновационной системы централизованного мониторинга для получения данных о его качестве выполнено длительное проспективное когортное исследование, что, само по себе, обеспечивает надежность результатов. В него включены около тысячи пациентов. Все они лечились однотипно - препаратами АВК, и были распределены на две подгруппы – около 2/3 наблюдались в условиях

централизованной системы, оставшаяся треть – в обычных условиях - врачами по месту жительства. Аналитический этап централизованного мониторинга был обеспечен применением современного высокотехнологичного анализатора СА-660 (Sysmex) и высокочувствительных реагентов создающих высокую сходимость и воспроизводимость (Siemens). Таким образом, обширность и качество выборок наблюдавшихся пациентов, прогрессивная методология и дизайн исследования, надежные аналитические средства и оборудование, а кроме того разумность сопоставлений и корректность примененных методов статистического анализа позволяют считать, что полученные таким образом научные положения, выводы и рекомендации вполне обоснованы и достоверны.

Практическая значимость проведенного исследования. Разработанная система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения позволяет существенно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающимся в лечении непрямыми антикоагулянтами и снизить риск возникновения тромбозмболических и геморрагических осложнений, кроме того обеспечивает экономические преимущества. Созданная система клинико-лабораторного контроля на базе технических возможностей телемедицины, может быть использована для дистанционного мониторинга любого другого показателя состояния здоровья пациента.

Оценка содержания и оформления диссертации. Диссертация изложена на 177 страницах и состоит из введения и пяти глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения), а также выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает 271 источник, из них 169 – отечественных авторов и 102 – зарубежных.

Во введении автор показывает актуальность темы, обосновывает необходимость выполнения данной работы, формулирует цель и задачи исследования, отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава является обзором данных литературы по теме исследования. Рассмотрено место тромбозмболических осложнений в структуре заболеваемости и смертности, роль АВК в профилактике этих осложнений, а также перспективные возможности и методы улучшения качества клинико-

лабораторного контроля в ходе лечения этими препаратами.

Вторая глава представляет собой подробную характеристику обследованных больных и методы формирования их групп, этапы исследования и содержание клинико-лабораторного мониторинга.

Третья глава посвящена оценке различных аспектов качества существующего ныне мониторинга пациентов в условиях реальной клинической практики в процессе профилактического лечения препаратами АВК. Констатирован низкий уровень элементарных знаний лечащих врачей о правилах антикоагуляции, в том числе - при применении АВК. Проанализировано качество организации лабораторной службы в первичных медицинских центрах, и оно оказалось ущербным во многих отношениях. Наконец, установлено, что итоговый показатель качества антикоагуляции с применением АВК - среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне – оказался очень низким - около 34%. Таким образом, результаты проведенной оценки качества мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К, свидетельствуют о низком уровне профилактики тромбозомболических осложнений и вместе с тем показывают те «слабые места», которые нуждаются в системной коррекции, то есть, иной организации процесса.

Четвертая глава посвящена, прежде всего, описанию этапов создания системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих АВК и структурированному представлению самого программного продукта. Из него следует, что после создания условий для правильного забора и транспортировки образцов крови организовано быстрое, точное и воспроизводимое определение показателя МНО - плановых в едином центре и экстренных в каждом лечебном учреждении. Обеспечено информационное взаимодействие пациента с врачом посредством SMS-сообщений мобильной связи, а также дополнительное консультирование в необходимых случаях. Разработан программный комплекс, который стал главным элементом системы централизованного мониторинга МНО. Обеспечена безопасность и приватность данных в информационной системе. Выработана оптимальная схема администрирования, финансирования и взаимодействия между собой всех составляющих системы централизованного мониторинга МНО. Далее в этой главе представлены результаты анализа сравнения клинической эффективности и безопасности терапии АВК при сложившейся ранее и новой системе наблюдения. Новая (централизованная) система показала превосходящие результаты во многих аспектах. В частности,

при ее применении наблюдалось меньше летальных исходов, среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне оказалось почти в 2 раза более продолжительным, реже отмечались рецидивы тромбозмболических осложнений, реже возникали кровотечения, качество жизни пациентов при этом было выше. Наконец было показано, что клинико-лабораторная модель централизованного мониторинга антикоагулянтной терапии АВК препаратами является экономически выгодной.

Заключение написано логично и обоснованно, вытекает из содержания диссертации и резюмирует основные ее положения. Хотелось бы отметить, что все главы диссертации логически связаны между собой и завершается развернутым заключением, где отражена суть основной части настоящего научного исследования. Автореферат полностью соответствует содержанию работы.

Реализация материалов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 статей в журналах из перечня рецензируемых изданий ВАК, рекомендованных для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени. Получены два свидетельства о регистрации программ для ЭВМ «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0» № 2014660961 и № 2015611071. Материалы диссертации включены в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмбологических осложнений (2015).

По материалам диссертации опубликованы 32 печатные работы, 13 из которых опубликованы в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Замечания и вопросы. В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие замечания. Во-первых, стоит обратить внимание на то что в названии работы «Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбозмболических осложнений» напрасно, как мне кажется, отсутствует упоминание о рисках кровотечений, хотя они (как кровотечения, так и их риски) заняли в работе отнюдь не периферическое место в исследовании. Хорошо известен тот факт, что при типичных сердечно-сосудистых заболеваниях кровотечения и тромбозы неразрывно связаны - как *инь* и *янь*.

Между тем, в большинстве случаев кровотечения у наблюдавшихся в данном исследовании пациентов (как и вообще в реальной клинической практике) были малыми, а такие кровотечения часто бывают внутренними. Возникает вопрос, каким образом идентифицировались кровотечения – не массивные и не наружные - в рамках настоящего исследования?

Предложенная система централизованного мониторинга является удачным решением сложной проблемы, но её недостатком является моновалентность (отслеживается только МНО). Вместе с тем преимуществом этой системы является значительный потенциал роста. Простейший пример, параметр МНО легко дополнить (в определенных ситуациях) показателями концентрации гемоглобина и железа, и тогда клиническая польза централизованной системы существенно увеличится.

Хотелось бы высказать еще одно замечание. Вызывает сомнение корректность отнесения пациентов в подгруппы для проспективного анализа клинической и эффективной эффективности на основании согласия или несогласия администрации лечебно-профилактических учреждений, к которым были прикреплены пациенты, на участие в системе централизованного мониторинга МНО. Прошу диссертанта рассеять эти мои сомнения по поводу такого способа рандомизации.

Замечания не снижают высокой оценки научного значения диссертации для кардиологии и клинической лабораторной диагностики и, вместе с тем, большой практической пользы этой работы для соответствующих областей практического здравоохранения

Заключение. Диссертация Хрулова Максима Владимировича на тему «Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбозэмболических осложнений», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 и 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – разработана, апробирована и внедрена принципиально новая система централизованного клинико-лабораторного мониторинга пероральной терапии непрямыми антикоагулянтами. Это обеспечило не только улучшение

лабораторных показателей свертываемости, но и снижение риска возникновения тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих непрямые антикоагулянты.

По актуальности, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям (пункт 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842) на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины»
имени А.М. Никифорова МЧС России
доктор медицинских наук, профессор

Хирманов Владимир Николаевич

25 мая 2020



Данные об авторе отзыва:
Хирманов Владимир Николаевич

почтовый адрес – 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, телефон раб.:
812-6075917, моб.: 812-9231060
email: vkhirmanov@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Хирманова Владимира Николаевича
заверяю: