

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Рудого Андрея Семёновича

на диссертацию Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационное исследование Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» посвящено актуальной проблеме в области кардиологии – разработке научной проблеме персонифицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией. По своей цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования представленная работа соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертации

Актуальность представленной научной проблемы обусловлена тем, что сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими в структуре причин смертности во многих странах мира, несмотря на постоянно совершенствующиеся методы диагностики и лечения. Одной из распространенных форм острого коронарного синдром (ОКС) является нестабильная стенокардия (НС), которая служит причиной существенного социально-экономического ущерба, связанного со значительными затратами на лечение и с преждевременной смертностью трудоспособного населения. По данным регистра GRACE смертность за 5 лет у пациентов, перенесших нестабильную стенокардию, составляет 18%.

Оценка риска неблагоприятного исхода ОКС является ключевым моментом для снижения смертности и улучшения сердечно-сосудистого прогноза. По данным ряда международных регистров, включая российский регистр РЕКОРД-3, установлено, что большая частота сердечно-сосудистых осложнений (СС-осложнений) у пациентов с НС обусловлена, в первую

очередь, несвоевременной реваскуляризацией миокарда. Нерешенными аспектами данной проблемы является несовершенная стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с малосимптомным течением заболевания, отсутствие высокочувствительных прогностических моделей вероятности развития СС-осложнений при эндоваскулярной стратегии лечения и хирургической реваскуляризации миокарда. В клинической практике это приводит к необходимости пересмотра оценки тяжести ОКС без подъема сегмента ST с более чётким определением принципов ведения пациентов на амбулаторном этапе наблюдения.

Во-вторых, при логике отождествления хронического коронарного синдрома с длительным динамическим процессом, на практике всегда остается вопрос: – «Каковы основные причины и время наступления рецидива стенокардии после ЧКВ?», что по сути позиционировано в тезисе: «устранение стеноза не является эффективным и длительным лечением» и отражает современные патофизиологические процессы неоатеросклероза и палеоатеросклероза. Так, частота рецидивов стенокардии увеличивается со временем, достигая 40 % через 3 года после интервенционного вмешательства.

Исходя из причинно-следственных связей после успешной процедуры реваскуляризацией миокарда дальнейшая тактика ведения пациента должна выстраиваться с учетом концепции остаточных («резидуальных») рисков, в классическом варианте атеросклеротического, атеротромботического и воспалительного (внутрисосудистого стерильного воспаления).

В данном аспекте далеким от разрешения остается компромисс между оптимальной антитромботической терапией на фоне остаточного атеротромбогенного риска и риска кровотечений, в том числе в силу крайне ограниченных популяционных данных о распространённости и прогностической значимости резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и/или недостаточной чувствительностью к другим компонентам антиагрегантной терапии (клопидогрелю). В частности, высокая резистентность к пероральным антитромбоцитарным препаратам – до 30% к АСК и до 20%– к клопидогрелю, особенно у пациентов с ОКС, заостряет вопрос отсутствия полноценного контроля за эффективностью антиагрегантной терапии. Кроме того, в клинической практике пока достаточно произвольно решается вопрос о выборе антиагрегантных и оральных антикоагулянтных, не являющиеся антагонистами витамина К без надлежащего контроля за их эффективностью. Клинический формуляр по одному из ключевых вопросов современной кардиологии – продолжительности двойной антитромбоцитарной (ДАТ) терапии у пациентов

с перенесенным ОКС, в том числе после коронарной ангиопластики не определен.

В силу указанных причин сохраняется актуальной проблема как ранних, так и поздних рестенозов, дисфункции шунтов. В настоящее время широко обсуждается вопрос о повышенном риске развития тромбоза стентов с антипролиферативным покрытием в отдалённом периоде. При этом место определения функциональной активности тромбоцитов и других маркеров атеротромбоза в реальной клинической практике достаточно ограничено.

Таким образом, указанные вопросы определяют актуальность персонифицированной терапии и выбора схем усиленной антитромботической профилактики у пациентов с перенесенным ОКС. При этом разработка эффективных методов прогнозирования, лечения и профилактики имеет большое значение для обеспечения точной, своевременной и экономически эффективной тактики ведения пациентов с НС. Поднятая диссертантом проблема является актуальной для современной кардиологии и кардиоваскулярной профилактики.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Научные положения, выносимые диссертантом на защиту, и полученные результаты обладают научной новизной, подтвержденной пятью патентами на изобретение:

«Способ прогнозирования повторного коронарного события у пациента с нестабильной стенокардией в течение 30 дней» (пат. ВУ 20255),

«Способ оценки риска развития повторных коронарных событий у пациента с нестабильной стенокардией в течение 1 года» (пат. ВУ 20352),

«Способ оценки атеротромбогенного риска развития в течение года повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациента с нестабильной стенокардией» (пат. ВУ 22420),

«Способ профилактики развития тромботических осложнений у пациента с нестабильной стенокардией» (пат. ВУ 22421),

«Способ скрининг-диагностики тромбогенного риска развития коронарных осложнений у пациента с нестабильной стенокардией» (пат. ВУ 22422).

Новизна полученных результатов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и состоит в:

– разработке персонифицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики СС-осложнений у пациентов с НС;

–анализе динамики биомаркеров коронарного атеротромбоза с доказательством их диагностической и прогностической ценности в активации клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза и объективизации нестабильного течения ИБС;

–разработке оригинальной диагностической модели нестабильного течения ИБС, на основе которой создана статификационная шкала, включающая исходные уровни миелопероксидазы, эндогенного потенциала тромбина (ЭПТ) и гомоцистеина, позволяющая выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском СС-осложнений для своевременной реваскуляризации миокарда;

– впервые проведенном проспективном комплексном анализе динамики биомаркеров атеротромбоза, нестабильности плазменно-коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза в объективизации тяжести и длительности нестабильного течения ИБС;

–установлении сроков стабилизации показателей атеротромбоза и гемостаза у пациентов с НС – не ранее чем через 1 месяц после начала заболевания, у 24% – через 3 месяца, у 10% пациентов сроки стабилизации удлинены до 6 месяцев.

–всестороннем и фундаментально-прикладным характером доказательств активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и объективной оценке внутрисосудистой активации, морфофункциональных характеристик и статуса тромбоцитов на основании данных параллельных методик атомно-силовой микроскопии(АСМ), индуцированной проточной цитометрии, импедансной агрегатограммы и параметров общего анализа крови, послуживших доказательством важного клинического значения высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), величины объема тромбоцита (MPV), легших в основу разработки скрининговой шкалы для оценки тромбогенного риска и коррекции дезагрегантной терапии после стентирования или шунтирования коронарных артерий у пациентов с НС;

–разработке оригинальных моделей прогнозирования СС-осложнений после эндоваскулярной стратегии лечения и хирургической реваскуляризации миокарда в ранние и отдаленные сроки наблюдения;

–разработке персонифицированного подхода к двойной антитромбоцитарной и/или усиленной (тройной) антитромботической терапии при динамическом контроле активности звеньев гемостаза после коронарной ангиопластики или хирургической реваскуляризации миокарда;

–научном и практико-ориентированном обосновании подхода к индивидуальному выбору антиагреганта из группы антагонистов рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов и оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты;

– разработке алгоритмов диагностики, прогнозирования и профилактики СС-осложнений при стационарном лечении и амбулаторном наблюдении пациентов, перенесших ИС, основанные на тяжести клинического течения заболевания, характере поражения коронарного русла, лабораторных маркерах нестабильного течения ИБС и чувствительности к антиагрегантам;

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертации Медведевой Елены Александровны заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Научные положения и выводы построены на результатах большой базы данных, включающей данные 991 пациента, содержат основные результаты проведенного исследования. Статистически обоснован расчет численности включенных в диссертационную работу пациентов с использованием алгоритмов клинико-социального исследования.

В исследовании применялись классические методы статистического анализа данных при помощи современных компьютерных пакетов программ. Все это позволяет считать сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованными. Научные положения, выносимые на защиту, последовательно выстроены, базируются на объективном анализе полученного материала, полностью отражают основные результаты исследования. Методологически проспективный дизайн исследования позволил использовать модели пропорциональных рисков Кокса для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти и провести оценку функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Таким образом, высокий методологический уровень работы, использование современных методов обследования и статистической обработки данных, достоверность полученных результатов, обоснованность выносимых на защиту выводов и рекомендаций по их практическому использованию позволяют рассматривать диссертационную работу Медведевой Е.А. как завершенное научно-обоснованное квалификационное исследование.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертационной работы Медведевой Е.А. заключается в разработке научной концепции персонализированной

стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики СС-осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией.

Диссертантом впервые определена прогностическая значимость биомаркеров коронарного атеротромбоза и активации клеточно-плазменного, сосудистого гемостаза с параллельной оценкой признаков нестабильности атеросклеротической бляшки по данным коронароангиографии и оптической когерентной томографии при дестабилизации течения ИБС.

Создание на основании многофакторной модели мультимаркерной шкалы прогнозирования нестабильного течения ИБС (с включением исходных величин гомоцистеина, миелопероксидазы, эндогенного потенциала тромбина) позволяющей расширить и дополнить стратегию ведения пациентов с промежуточным и высоким риском СС-осложнений с большей точностью на 15% в сравнении со шкалой GRACE, что имеет наиважнейшее значение в клинической практике для выполнения своевременной реваскуляризации миокарда. У пациентов с НС и низким риском по шкале GRACE разработанная персонифицированная стратегия позволяет снизить количество СС-осложнений в 4,5 раза за счет расширения показаний для своевременной реваскуляризации миокарда и персонифицированной двойной антитромбоцитарной, тройной антитромботической (два дезагреганта (аспирин и клопидогрель) и антикоагулянт) и гиполипидемической терапией, с общей экономией расходов до 3281,55 долл. США в эквиваленте на 1 пациента за 5-летний период наблюдения.

Уточнена роль функциональной активности тромбоцитов в процессе дестабилизации ИБС с объективными доказательствами повышенного протромботического потенциала атеросклеротической бляшки в коронарных артериях при ОКС.

Обоснована целесообразности определения ASPI-теста и ADP-теста с использованием импедансного агрегометра (с оптимальными пороговыми значениями), определяющими ВОРТ и её клиническое значение по выбору оптимальной дозы АСК и клопидогрела. На основании АДФ-индуцированной агрегации разработана скрининговая модель для прогноза повторных коронарных событий и оценки тромбогенного риска с последующей коррекцией дезагрегантной терапии пациентов с НС при консервативной терапии, эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда.

Впервые разработаны оригинальные модели с высокой точностью прогнозирования (от 90 %) СС-осложнений (ИМ, сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с НС после стентирования и шунтирования коронарных артерий в ранние и отдаленные сроки 7-летнего наблюдения, основанные на клинико-анамнестических и инструментальных данных, биомаркерах атеротромбоза и нестабильности гемостаза.

Впервые разработан персонифицированный подход в виде динамической коррекции двойной антиагрегантной и тройной антитромботической терапии (в т.ч. продления антикоагулянтной терапии при коронарном шунтировании) на фоне контроля активности звеньев гемостаза (определения ВОРТ, теста генерации тромбина, уровня D-димеров) у пациентов с НС после интервенционного вмешательства. Внедрение указанных комбинированных режимов продемонстрировало существенное повышение "чистого" положительного клинического эффекта лечения в виде снижения количества повторных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, НС) за 7-летний период наблюдения после эндоваскулярной и / или хирургической реваскуляризации миокарда – в 2,5 и 2,2 раза соответственно, по сравнению с пациентами при стандартной антиагрегантной терапии. Персонифицированная антитромботическая стратегия позволила снизить общие финансовые расходы на 1359,4 долл. США при коронарной ангиопластике в эквиваленте на 1 человека за 7-летний период наблюдения, при коронарном шунтировании – на 1008,65 долл. США соответственно.

Обоснована новая концепция стратификации кардиоваскулярного риска и разработаны практико-ориентированные алгоритмы динамического наблюдения и индивидуального контроля за обострением атеротромбоза и эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у лиц с нестабильным течением ИБС.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты выполненной работы в достаточном объеме опубликованы в печати. В публикациях изложены основные материалы и результаты исследования, раскрывающие суть научных положений, выносимых на защиту. По материалам диссертации опубликовано 128 печатных работ, из них 1 монография, 32 статьи в рецензируемых научных журналах, 87 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов, 3 инструкции по применению, 5 патентов на изобретение.

Результаты и основные положения диссертационного исследования докладывались и обсуждались на съездах, конгрессах и конференциях, проводимых в Республике Беларусь и за рубежом.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Медведевой Е.А. оформлена в соответствии с Положением ВАК Республики Беларусь. Работа имеет традиционную структуру и состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения,

общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 297 источников, из них 193 – на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками, содержит 143 таблицы и 6 приложений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями, установленными ВАК Республики Беларусь.

При чтении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В критериях включения / невключения нет указаний на сопутствующую фибрилляцию предсердий и, соответственно, сопутствующий приём НОАК / варфарина?

2. Чем объяснить отсутствие поздних тромбозов стента в основной группе?

3. Учитывая актуальность проблемы оценки соотношения риска ишемических / геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики у пациентов с ОКС проводился и учитывался ли алгоритм PRECISE-DAPT и DAPT Трекомендаций EACTS и ESC 2017 года с переоценкой продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) более одного года? Вопрос обусловлен наличием в том числе высоким «индекс коморбидности» респондеров. Если переоценка продолжительности ДАТ более одного года проводилась с обновлением принципов использования ДАТ 2017 года, то учитывалось ли это в статистике разработанных оригинальных моделях прогнозирования СС-осложнений?

4. Чем объясняется отсутствие больших кровотечений в исследовании? На основании приведенных клинических исходов у пациентов с НС за 7-летний период наблюдения отмечались только «малые» кровотечения и зарегистрированные в 12,7% - 10,9% случаев. Вопрос обусловлен данными РКИ «COMPASS» (n=2200), демонстрирующим тот факт, что схема применения комбинированной терапии низкой («сосудистой») дозой ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки без клопидогрела, увеличивает «большие» кровотечения без значимого увеличения смертельного, внутричерепного или критического (фатального) кровотечения органов у пациентов со стабильной ИБС и периферическим атеросклерозом при долгосрочной вторичной профилактики за три года (в группе ривароксабан-АСК отмечались чаще – в 3,1 % случаев в сравнении с группой АСК – 1,9% и ривароксабана – 2,8).

Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Диссертация Е.А. Медведевой «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» оформлена согласно инструкции ВАК Республики Беларусь, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5) и представляет собой законченную квалификационную, самостоятельно выполненную на высоком уровне научную работу, решающую важную научно-практическую проблему в области кардиологии, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Анализ диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а именно актуальности темы, новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту, научно-практическая значимость доказывают, что Медведева Е.А. полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени доктора медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения диссертационной работы, автореферата, публикаций соискателя следует считать, что диссертация Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, вносящей существенный вклад в развитие фундаментальных и прикладных представлений в области кардиологии и медицинской профилактики.

С точки зрения научной новизны, актуальности проблемы, доказательности и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с пунктами 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий ВАК Республики Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), а ее автору может быть присуждена учёная степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология **за:**

– разработку и внедрение эффективной стратегии ведения пациентов с нестабильной стенокардией, основанной на выявлении клиничко-

инструментальных, лабораторных признаков нестабильности миокарда, в том числе биомаркеров коронарного атеротромбоза, сосудистого воспаления, клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза, что позволяет значительно снизить количество СС-осложнений и экономические затраты на лечение;

-создание мультимаркерной шкалы прогнозирования нестабильного течения ИБС (с включением исходных величин гомоцистеина, миелопероксидазы, эндогенного потенциала тромбина) позволяющей расширить и дополнить стратегию ведения пациентов с промежуточным и низким риском СС-осложнений по шкале GRACE, что имеет наиважнейшее значение при внедрении в клиническую практику для выполнения своевременной реваскуляризации миокарда;

– доказательство важного клинического значения высокой остаточной реактивности тромбоцитов, величины объема тромбоцита и разработки скрининговой шкалы для оценки тромбогенного риска и коррекции дезагрегантной терапии после стентирования или шунтирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией;


–обоснование целесообразности определения ASPI-теста и ADP-теста с использованием импедансного агрегометра (с оптимальными пороговыми значениями), определяющими высокую остаточную реактивность тромбоцитов и её клиническое значение по выбору оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела;

–обоснование новой концепции стратификации кардиоваскулярного риска и разработку практико-ориентированных алгоритмов динамического наблюдения и индивидуального контроля за обострением атеротромбоза и эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у лиц с нестабильным течением ИБС;

–разработку эффективной терапевтической стратегии для предотвращения рецидивов ишемических событий в виде персонифицированного подхода к антитромботической терапии с контролем активности звеньев гемостаза и коррекцией антитромботической терапии в динамическом контроле после коронарной ангиопластики или хирургической реваскуляризации миокарда.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
нейрофизиологии государственного
научного учреждения «Институт физиологии
Национальной академии наук Беларуси»

14.06.2023



А.С. Рудой

