

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Гильманова Александра Жановича на диссертационную работу Юдиной Викторией Алексеевной «Маркеры активации свертывающей системы у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы. Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с нарушением коронарного кровообращения, остаются основной причиной смертности в мире. Одним из наиболее распространенных методов их хирургического лечения как при остром коронарном синдроме (ОКС), так и при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием. Реваскуляризация миокарда позволяет улучшить прогноз, предотвратить инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть, а также способствует уменьшению частоты и интенсивности приступов стенокардии. Вместе с тем, атеросклеротический процесс практически во всех случаях продолжает прогрессировать, а имплантация стента, вызывая местную воспалительную реакцию, со временем приводит к рестенозу в результате гиперплазии неоинтимы и тромбозов. Для профилактики этих явлений используются стенты с лекарственным покрытием и применяется активная фармакологическая защита на основе антиагрегантов. К сожалению, несмотря на комплекс профилактических мер, частота острых коронарных событий в послеоперационном периоде остается значительной (0,5-11%). Среди причин их развития - не только тромбоцитарная активность, но и активация плазменного гемостаза вследствие прогрессирующего атеросклеротического процесса.

Известно, что ключевым звеном плазменного гемостаза является тромбин, обладающий не только прокоагулянтным, но и провоспалительным, проапоптотическим, пролиферативным и активирующим тромбоциты и другие клетки действием. Определение активности тромбина как главного маркера активации плазменной коагуляции у больных, перенесших ЧКВ, весьма актуально для оценки коагуляционного потенциала крови и прогнозирования коронарных осложнений. Однако до настоящего времени не определен набор информативных лабораторных тестов, имеющих прогностическое значение для ведения таких больных, и отсутствуют алгоритмы их выполнения.

Известно, что повышенная генерация и активность тромбина способствуют развитию атеросклеротического процесса и возникновению тромбов, но приводимые в литературных источниках данные по интегральному плазменному тесту генерации тромбина (ТГТ) весьма противоречивы и часто труднообъяснимы. Поэтому актуальность диссертационного исследования В.А. Юдиной по изучению маркеров активации системы гемостаза у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель исследования сформулирована четко, задачи конкретны и соответствуют цели. Диссертационная работа выполнена на значительном клиническом материале (75 пациентов, подвергнутых ЧКВ, и 20 человек из группы сравнения) с применением современных гемостазиологических и гематологических методов на

высокотехнологичном оборудовании, с соблюдением всех требуемых правил обеспечения качества. Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечиваются детальным теоретическим анализом изучаемой проблемы, достаточным объёмом проведённых исследований, а также адекватным анализом полученных данных с применением корректных статистических методов и компьютерных программ. Заключение, выводы и рекомендации логично вытекают из полученных результатов и научно аргументированы.

Научная новизна работы заключается в констатации недостаточной информативности скрининговых коагуляционных тестов, традиционных маркеров активации плазменного гемостаза и тромбоцитарной дисфункции в отношении прогнозирования стенотических осложнений у больных в течение года после ЧКВ. В то же время показано, что развитие рестеноза и ОКС ассоциировано с повышенным уровнем генерации тромбина вплоть до 12 месяцев после стентирования, а также увеличенной резистентностью к тромбомодулину на 3-4 дни после операции. На основе оценки эндогенного коагуляционного потенциала в интегральном плазменном тесте генерации тромбина впервые разработаны прогностические модели оценки риска развития стенотических осложнений у больных стабильной ИБС после ЧКВ.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Автором с использованием методов математического моделирования впервые определена динамика изменения параметров ТГТ, включая эндогенный тромбиновый потенциал, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде в зависимости от варианта его клинического течения после ЧКВ. По результатам модифицированного ТГТ констатировано уменьшение резистентности тромбина к тромбомодулину, предположительно связанное со снижением активности системы протеина С у пациентов со стабильной ИБС и показаниями к проведению ЧКВ, а также непосредственно после стентирования. Полученные данные явились основой для разработки алгоритма определения риска неблагоприятных исходов у больных стабильной ИБС путем лабораторной оценки параметров ТГТ в течение 12 месяцев после стентирования коронарных артерий.

Общая характеристика работы. Диссертация В.А. Юдиной изложена на 103 страницах текста, содержит 15 таблиц, 8 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы (16 отечественных и 170 зарубежных источников).

Обзор литературы составлен достаточно подробно и включает 6 разделов, в которых подробно описаны механизмы активации плазменного гемостаза и его вклад в формирование тромботических осложнений, свойства тромбина и его роль в патогенезе атеротромботических процессов, современные представления о возможностях и диагностическом значении теста генерации тромбина, а также нерешенные проблемы диагностики гиперкоагуляционных состояний у пациентов со стабильной ИБС после стентирования коронарных артерий.

Во второй главе работы приводятся критерии включения пациентов в группы для анализа, использованные клинико-лабораторные методы и оборудование, а также принципы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе (результаты собственных исследований и их обсуждение) приводятся изменения показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза,

тестов активации свертывания, а также параметров ТГТ у пациентов после ЧКВ в динамике. Показано, что именно параметры ТГТ коррелируют с развитием стенотических осложнений в послеоперационном периоде. Изложение материала логичное и последовательное, демонстрирует полноту и разносторонность суждений автора диссертационной работы по отношению к предмету исследования.

В «Заключении» автор суммирует полученные результаты, логично обсуждает их с активным привлечением литературных данных и подводит итоги выполненной работы. Нужно отметить глубину и обоснованность суждений автора, что свидетельствует о его компетентности в изучаемом вопросе. Описание случая из клинической практики иллюстрирует возможность практического применения созданного автором алгоритма оценки состояния гемостаза у пациентов стабильной ИБС после проведенной реваскуляризации.

Пять выводов в работе соответствуют поставленным задачам и отражают результаты, полученные диссертантом. Разработанный алгоритм и практические рекомендации могут быть использованы в работе клиничко-диагностических лабораторий и клинических отделений, осуществляющих мониторинг состояния больных, перенесших ЧКВ. Материалы исследования могут быть включены в программы подготовки ординаторов и повышения квалификации специалистов клинической лабораторной диагностики, гематологов, кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов по разделу гемостазиологии.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации. Полученные данные освещены в 14 публикациях, в том числе 3 - в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК, и доложены на конференциях различного уровня, включая международные. Положения работы внедрены в учебный процесс кафедры КЛД и генетики НИМЦ им. В.А. Алмазова. Автореферат отражает основные положения работы и дает адекватное представление о ее содержании. Из замечаний по работе можно отметить стилистические, синтаксические и пунктуационные неточности в обзоре и главе полученных результатов и их обсуждения, не умаляющие сути исследования и полученных данных.

При знакомстве с диссертационной работой возникло несколько вопросов уточняющего и дискуссионного характера:

1. Имеются ли прямые практические доказательства связи параметров ТГТ с тромбомодулином и активности протеина С и/или РАПС? Проводилось ли непосредственное определение активности компонентов системы протеина С у больных после ЧКВ?

2. Имеются ли основания считать фибриноген и антиген фактора Виллебранда маркерами активации плазменного гемостаза (с. 6 диссертации)?

3. Существуют ли данные о сравнительной информативности и прогностическом значении ТГТ, F1+2, фибрин-мономера и комплекса Т-АТ у пациентов, перенесших стентирование?

4. Каковы, по мнению автора, преимущества и недостатки ТГТ и широко пропагандируемого в настоящее время теста тромбодинамики, в частности, в отношении прогнозирования тромботических осложнений у больных после ЧКВ?

Заключение. Диссертация В.А. Юдиной «Маркеры активации свёртывающей системы у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оценке динамики изменения маркеров активации свёртывающей системы крови после плановой реваскуляризации у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. Результаты работы расширяют существующие представления о возможностях оценки риска развития стенотических осложнений в послеоперационном периоде, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики.

По актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, теоретической и практической значимости результатов, их достоверности, а также отражению основных положений в печати, диссертационная работа В.А. Юдиной соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 02.08.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Юдина Виктория Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой лабораторной диагностики
Института дополнительного профессионального
образования Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Гильманов Александр Жанович

Адрес: 450008, г. Уфа ул. Ленина, д. 3
Тел.: +7 (347) 272 41 73, +7 927 2375582
E-mail: rectorat@bashgmu.ru, alex_gilm@mail.ru.

03.05.2019 г.

