

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора биологических наук Ройтмана Евгения Витальевича**

**на диссертацию Хакимовой Марии Борисовны**

**по теме: «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением»,  
представленную к защите в диссертационный совет 21.1.029.02 на базе  
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.  
Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям  
3.1.20. Кардиология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны посвящена проблеме выбора показаний для продления двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) после плановой реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС.

ДАТТ обычно назначается на непродолжительное время при коронарном шунтировании (КШ) или чрезкожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) для предотвращения развития тромбозов в ранние сроки после операций. Однако это не решает проблемы тромботических осложнений у пациентов с многососудистой ИБС.

Отдельную сложность представляет собой одновременный учет рисков тромботических и геморрагических осложнений ДАТТ. Применяемые для этой цели инструменты – соответствующие шкалы - унифицировать длительность ДАТТ не позволяют. И в целом область применения валидированных шкал ограничена ближайшими месяцами инициации ДАТТ относительно эндоваскулярного метода реваскуляризации.

Стратификация риска может быть улучшена путем учета лабораторных маркеров, отражающих эффективность клопидогрела как основного компонента ДАТТ и других биомаркеров, характеризующих тромбогенность. В том числе перспективным в этом ключе выглядит ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), несмотря на то, что степень его изученности при сердечно-сосудистых событиях на сегодня явно недостаточна.

Таким образом, потребность в разработке критериев для продления терапии и создании многофакторной модели, отражающей целесообразность продления ДАТТ на основе комплексного подхода, однозначно определяют актуальность темы, выбранной М.Б.Хакимовой для диссертационной работы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Впервые в рамках наблюдательного проспективного регистра определена структура исходов у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда. Установлены предикторы прогноз-определяющих исходов (тромботических осложнений и кровотечений), сопоставлены группы пациентов по методу реваскуляризации и продолжительности ДАТТ и выделен важнейший критерий, определяющий потребность в продлении ДАТТ – выполнение «неполной» реваскуляризации миокарда методом ЧКВ. Подтверждены клинические факторы высокого риска тромботических осложнений (курение, перенесенные > 12



месяцев назад эпизоды транзиторной ишемической атаки/ ишемический инсульт и/или инфаркт миокарда).

Важным результатом стали полученные соискателем сведения о прогностической роли лабораторных показателей, отражающих чувствительность к клопидогрелу, связанную с носительством ответственного за ускоренный метаболизм клопидогрела полиморфного аллеля (CYP2C19\*17) биомаркера GDF-15, связанного с воспалением и тромбообразованием.

### **Практическая значимость исследования**

Результаты диссертационного исследования продемонстрировали, что структура исходов реваскуляризированных больных с ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением определяется значительным преобладанием тромбозов над кровотечениями, что позволяет учитывать при продлении ДАТТ факторы, связанные с высоким риском тромботических осложнений (важнейшим из которых стала «неполная» реваскуляризация миокарда).

В работе исследована роль дополнительной оценки лабораторных маркеров в прогнозировании исходов и принятия решения о сроках приема ДАТТ. При сочетании факторов высокого риска тромботических осложнений, лабораторные маркеры характеризовались менее выраженной прогностической ролью. Показатели продемонстрировали свою статическую значимость при оценке предрасположенности к развитию крупных кровотечений, что потенциально способствует лучшему контролю за неблагоприятными явлениями терапии при продолжительном приеме препаратов.

### **Достоверность полученных результатов**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций на вызывает сомнений и основана на необходимом и достаточном объеме клинических данных: в проспективное исследование было включено 238 пациентов. В работе использованы актуальные современные методы исследования и статистического анализа полученных данных. Поэтапно установлена связь факторов риска с исходами, определяющими прогноз, проанализирована предсказательная ценность и вариабельность лабораторных маркеров у пациентов крайне высокого риска прогноз-определяющих исходов, сформулированы практические рекомендации и выводы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Апробация кандидатской диссертации состоялась в рамках межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 30 июля 2024 года, протокол №112. Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, выносимых автором на защиту, сформулированы четко и представляют несомненный научный и практический интерес.

### **Реализация результатов исследования**

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны изложена на 175 страницах в традиционном стиле и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), ограничений исследования, заключения, выводов,



практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 166 источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 19 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» в полной мере отражает актуальность темы диссертации и современное состояние проблемы выбора продолжительности антитромботической терапии после реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением, проведена аналитическая работа по сопоставлению рекомендаций международных согласительных документов и оценка современного состояния проблемы. Автор продемонстрировала знание современной литературы по изучаемой теме и свое понимание проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана структура и дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов и методы статистической обработки материала. Однако лабораторные методы исследования приведены недостаточно четко.

Результаты собственного исследования изложены последовательно, подробно, наглядно и в достаточной степени аргументированы. Результаты представлены четко, в удобной табличной и графической форме, статистический анализ выполнен и представлен корректно.

В главе «Обсуждение», автором подробно проанализированы полученные данные, проведено сопоставление с результатами зарубежных и отечественных исследователей. Выводы и практические рекомендации грамотно сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть с успехом внедрены в клиническую практику.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, позволяет судить об основных результатах, полученных автором, и раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания**

1. Из работы не понятно, что представляло собой «определение фактора Виллебранда»: концентрация, активность, антиген или его кофакторная активность. Возможно, именно выбор метода, сделанный автором, повлиял на то, что он не принес «...дополнительной пользы при стратификации риска тромботических осложнений у (обследованных) больных ИБС» (вывод 3).

2. В целом выбор показателей, отражающих, по мнению автора, активацию атеротромботического процесса (Д-димер, фактор Виллебранда, GDF-15) обоснован не самым лучшим образом. Изучение GDF-15 как нового возможного маркера представляется весьма интересным. Тогда как выбор двух других в качестве маркеров тромбогенности на фоне атеросклероза не выглядит бесспорным и очевидно продиктован доступностью их определения в конкретном лечебном учреждении. Поэтому вызывает сожаление, что автором проигнорированы иные маркеры тромбогенности, в т.ч. характеризующие состояние сосудистой стенки, активность клоттинговых и фибринолитических процессов, а также связь системы гемокоагуляции с межклеточными взаимодействиями.

3. Список использованной литературы в целом достаточен. Однако вызывает недоумение, почему из 166 источников только 18 принадлежат российским авторам (10,9% всего списка). Следует ли это понимать так, что в РФ нет специалистов по выбранной теме диссертационного исследования?

Но в целом приведенные замечания принципиального характера не имеют и не влияют на общую оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны по теме: «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной задачи – разработка критериев, определяющих целесообразность увеличения продолжительности ДАТТ.

С учетом актуальности, научной новизны, объема выполненных исследований, а также практической и теоретической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Хакимова Мария Борисовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям – 3.1.20 Кардиология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент  
Ведущий научный сотрудник  
отдела лабораторной диагностики  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»  
Министерства науки  
и высшего образования Российской Федерации,  
д.б.н.

Ройтман Евгений Витальевич

Подпись д.б.н. Ройтмана Евгения Витальевича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»  
Министерства науки и  
высшего образования Российской Федерации,  
к.м.н.



Сергеев Дмитрий Владимирович

*12.12.2024г.*

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации  
ФГБНУ НЦН.Минобрнауки России,  
125367, г.Москва, Волоколамское шоссе, д.80, тел.: +7 (903) 144-46-34,  
roitman@hemostas.ru