

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, Андреева Дениса Анатольевича на диссертационную работу Коробковой Валерии Вадимовны на тему: «Факторы, определяющие риск желудочно-кишечных кровотечений и прогноз больных стабильной ИБС, получающих антитромбоцитарную терапию» по специальности 3.1.20. Кардиология**

### **Актуальность исследования**

Верхние отделы желудочно-кишечного тракта являются наиболее частым источником кровотечений (ЖКК) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих различные варианты антиагрегантной терапии, в т.ч. - комбинацию аспирина и клопидогрела после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Важность проблемы ЖКК, развивающихся на фоне антитромботической терапии, обусловлена не только относительно высокой частотой данного осложнения, но и крайне неблагоприятным прогнозом больных, перенесших эпизод кровотечения.

Панель факторов риска и структура исходов, определяющих прогноз пациентов с ЖКК на сегодняшний день изучены недостаточно. Соответственно, нет и четких параметров как для идентификации критериев «высокого риска», так и для выбора оптимальной тактики лечения обсуждаемой категории больных. Все перечисленное обосновывает актуальность темы диссертационной работы Коробковой В.В.

### **Научная новизна исследования**

В работе диссертанта выявлены наиболее значимые клинические показатели для определения ЖКК у больных стабильной ИБС. Помимо хорошо известных «классических» факторов риска, отражающих, в первую очередь, компретацию слизистой, были обнаружены и новые предикторы ЖКК, а именно - распространенное атеросклеротическое поражение и хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда. Оказалось, что «старые» и «новые» факторы

успешно дополняют друг друга, что позволило интегрировать их в единую прогностическую шкалу «РЕГАТА».

Автором впервые изучено использование данной шкалы для прогнозирования ЖКК у больных стабильной ИБС, получающих различные варианты антитромбоцитарного лечения. Проведен сравнительный анализ шкалы «РЕГАТА» и общепринятой шкалы, предлагаемой Европейским обществом кардиологов (ЕОК), показавший преимущество первой как по чувствительности, так и по специфичности.

Наряду с клиническими факторами риска, автором были выявлены и новые биомаркеры, отражающие активацию атеротромботического процесса, высокий уровень которых ассоциировался с развитием ЖКК: уровень Д-димера  $>928$  нг/мл и уровень фактора Виллебранда  $>105\%$ .

### **Практическая значимость**

Помимо разработки собственной шкалы для прогнозирования кровотечений, значимость диссертационного исследования для практики определяется тщательной оценкой клинических характеристик и исходов больных, имеющих высокий риск и/или перенесших эпизод ЖКК. Крайне важными представляются полученные данные о том, что указанная категория коморбидных пациентов характеризуется не только исходной компрометацией слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, реализующейся кровотечением при усилении антиагрегантной терапии, но и тромботическими осложнениями, риск развития которых определяется факторами, традиционно отражающими «бремя атеротромботического процесса».

Обнаруженные автором новые предикторы, определяющие развитие ЖКК, одновременно отражали и высокий риск ТО. Анализ структуры исходов больных, перенесших ЖКК, также продемонстрировал значимое преобладание тромбозов над кровотечениями. Такая ситуация закономерно определяет тактику в отношении обсуждаемых пациентов, предусматривающую, с одной стороны агрессивный скрининг и модификацию «местных» факторов риска (в т.ч. – инфекции *H. Pylori*), а с другой – сохранение патогенетически



обоснованного антитромботического лечения, особенно важного при наличии сопутствующего распространенного атеротромботического процесса.

Высокая практическая ценность полученных автором результатов способствовала организации под эгидой Совета по тромбозам РКО многоцентрового проспективного исследования, имеющего целью дальнейшее валидирование разработанной автором шкалы риска ЖКК.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна**

Диссертационная работа Коробковой В.В. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием достаточного по своей мощности клинического материала (934 пациента с ИБС, принимавших антитромбоцитарные препараты). Изучены и детально проанализированы опубликованные исследования других авторов, касающиеся ЖКК, развившихся на фоне различных вариантов антитромботической терапии, шкал оценки риска данного осложнения, а также возможности стратификации риска ЖКК с помощью клинических и биохимических маркеров. Исследование тщательно продумано и хорошо организовано. Выбор методов обследования соответствует целям и задачам. Обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов статистической обработки. Обоснованность и достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, убедительно аргументированы результатами проведенного исследованиями.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа оформлена в традиционном виде, изложена на 169 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков (16 таблиц и 33

рисунка) с понятными подрисуночными подписями. Указатель литературы включает 199 источников.

Название работы отражает суть диссертации.

Во введении автором хорошо обоснована актуальность проведения данного исследования. Цель и задачи сформулированы корректно. Научная новизна и практическая значимость соответствуют полученным результатам.

Обзор литературы написан подробно, структурированно. Источники научной литературы хорошо подобраны, а материал логично изложен автором, что говорит о хорошем знании современного состояния проблемы.

В главе «Материалы и методы» подробно представлена структура работы и дизайн исследования, дана характеристика используемых методов диагностики и лечения с подробным описанием инструментальных и лабораторных методов обследования. Критерии включения и исключения из исследования сформулированы логично и четко.

Глава «Результаты исследования» хорошо структурирована и иллюстрирована.

В исследовании была расширена панель факторов риска ЖКК и создана клиническая шкала «РЕГАТА», которая объединила в себе как «местные» предикторы, характеризующие состояния слизистой ЖКТ (анамнез эрозий, язв или желудка – по 3 б. каждый, хронический прием нестероидных противовоспалительных средств / глюкокортикостероидов - 3 б. и антикоагулянтов - 4 б.), так и новые независимые факторы риска - возраст 70-79 лет (1 балл) /  $\geq 80$  лет (3 балла), распространенное атеросклеротическое поражение (2 балла), ХСНнФВ (2 балла). Созданная шкала «РЕГАТА» лучше предсказывала риск развития ЖКК чем шкала ЕОК. Кроме того, по результатам дополнительного анализа на небольшой когорте больных ( $n=434$ ) оказалось, что прогностическая ценность шкалы «РЕГАТА» была сопоставима с наиболее часто применяемой на практике шкалой риска оценки кровотечений - Precise-DAPT (чувствительность 80,4% против 70,2%; специфичность 84,5% против 71,1% соответственно). Таким образом, шкала PRECISE-DAPT вполне может претендовать на универсальность в т.ч., применительно к ЖКК.



Помимо всего прочего, в представленном исследовании комплексно была проведена детальная оценка не только клинических и лабораторных предикторов ЖКК, но и эндоскопической картины состояния слизистой ЖКТ среди пациентов с ИБС после перенесенного эпизода ЖКК. Данный анализ позволил определить помимо основных клинических и лабораторных предикторов наиболее частые причины развития ЖКК у пациентов высокого риска и подтвердить необходимость проведения у них исходного эндоскопического скрининга при назначении/интенсификации антитромбоцитарной терапии с обязательной последующей эрадикацией инфекцией *H. Pylori* (в случае ее выявления).

В главе «Обсуждение» аргументированно сопоставляются собственные данные и данные мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Результаты работы доложены на российских и зарубежных конференциях. По теме диссертационной работы опубликовано 8 статей в журналах, рецензируемых ВАК, SCOPUS и РИНЦ, а также представлено 8 тезисов докладов.

В ходе ознакомления с работой на все вопросы были получены разъяснения соискателя.

### **Заключение**

Диссертационная работа Коробковой В.В. на тему «Факторы, определяющие риск желудочно-кишечных кровотечений и прогноз больных стабильной ИБС, получающих антитромбоцитарную терапию», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. В ней содержится решение научной задачи по оценке риска развития и предикторов ЖКК у пациентов ИБС,

исходов пациентов после развития данного осложнения, а также определение тактики назначения длительности антитромботической терапии (в т.ч. ДАТТ), работа имеет важное значение для кардиологии.

Представленная диссертация по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации № 723 от 30.07.2014 г., № 335 от 21.04.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1539 от 11.09.2021г., № 1690 от 26.09.2022г., № 1786 от 26.10.2023г., № 1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Коробкова В. В., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинский наук по специальностям 3.1.20. Кардиология.

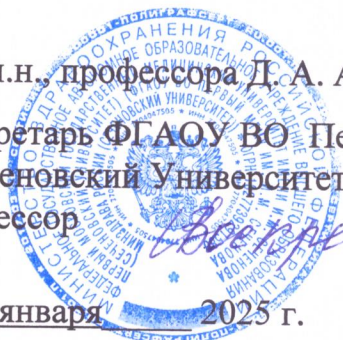
#### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой кардиологии,  
функциональной и ультразвуковой диагностики  
Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
д.м.н. профессор

Д. А. Андреев

Подпись д.м.н., профессора Д. А. Андреева ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава  
России (Сеченовский Университет)  
д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

«21» \_\_\_\_\_ января 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.  
Телефон: +7(495)609-14-00, Факс +7(499)248-01-81,

Web-сайт: <https://www.sechenov.ru> E-mail: [rectorat@staff.sechenov.ru](mailto:rectorat@staff.sechenov.ru)