

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Явелова Игоря Семеновича

о диссертации 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 темы исследования. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКК) – одно из наиболее частых осложнений антитромбоцитарной терапии. Так у пациентов со стабильными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), получающих различные комбинации антиагрегантов, крупные и клинически значимые ЖКК развиваются в 3-5 случаях на 100 человек в год.

Подходы к стратификации риска ЖКК несовершенны. Так, единственная на сегодняшний день шкала, предложенная гастроэнтерологическими сообществами и Европейским обществом кардиологов, учитывает лишь возраст и относительно небольшое число факторов, характеризующих в первую очередь повреждение слизистой оболочки желудка. Между тем, есть основание полагать, что сам по себе атеротромботический процесс играет важную роль в различных патогенетических механизмах, связанных с кровотечениями, в том числе – из желудочно-кишечного тракта. На это косвенно указывает и тот факт, что у больных с высоким риском кровотечений одновременно бывает повышен и риск атеротромботических осложнений. Научиться адекватно оценивать соотношение этих рисков на фоне антитромботической терапии – крайне актуальная, но еще не решенная клиническая задача. При этом тяжесть и риски осложнений атеротромбоза могут оцениваться не только на основании клинических и инструментальных данных, но и уровня различных биомаркеров в крови.

Проблема ЖКК у больных ИБС актуальна и в связи с высокой частотой смертельных исходов после данного осложнения. Так, до 15-20% больных умирают в течение ближайшего года от момента развития кровотечения. На сегодняшний день лучше всего охарактеризована структура. При этом сведения

о структуре и предикторах неблагоприятных исходов в отдаленные сроки после ЖКК ограничены.

Эти неясности детально изучены в диссертации Коробковой В. В. Работа выполнена в рамках достаточно крупного регистра РЕГистра длительной АнтиТромботической терАпии «РЕГАТА-1» в г. Москве. Соответственно, ее актуальность сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования. У больных со стабильной ИБС, получающих различные варианты антиагрегантной терапии, выявлены новые предикторы клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, отражающие тяжесть атеротромботического процесса. Для прогнозирования ЖКК предложена прогностическая модель, включающая как впервые выявленные, так и хорошо известные факторы риска. Данный подход позволил разработать новую клиническую шкалу риска ЖКК «РЕГАТА», имеющую по предварительным данным преимущество перед европейским аналогом.

Помимо клинических факторов риска охарактеризовано прогностическое значение биомаркеров, сопряженных с атеротромбозом (уровень Д-димера >928 нг/мл и уровень фактора Виллебранда $>105\%$).

В рамках проспективного наблюдения (медиана 2,5 года) выполнен детальный анализ исходов и выявлены показатели, связанные с отдаленным прогнозом у больных с ИБС, перенесших эпизод ЖКК. Показано, в структуре неблагоприятных исходов преобладают тромботические осложнения, а вероятность смерти после ЖКК почти исключительно определяется факторами, характеризующими «бремя атеротромбоза» (наличием аневризмы брюшного отдела аорты, периферическим атеросклерозом и хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса после инфаркта миокарда).

Научно-практическая значимость работы. Установлено, что у больных со стабильной ИБС наиболее опасным периодом для развития ЖКК кровотечений являются ближайшие месяцы от момента начала или усиления антитромбоцитарной терапии, что связано с проявлением на этом фоне скрытых источников кровопотери – эрозий и язв слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Показано, что больные с высоким риском ЖКК, определенном в соответствии с разработанной автором шкалой, одновременно характеризуются и высоким риском тромботических осложнений. При этом в структуре исходов после ЖКК тромбозы преобладают над рецидивами кровотечений. Это указывает на то, что наличие критериев высокого риска ЖКК у больного ИБС (в первую очередь, распространенного атеросклеротического поражения) предусматривает не рутинный отказ от патогенетически обоснованной антитромбоцитарной терапии, а активный эндоскопический скрининг и устранение всех модифицируемых факторов риска, включая эрадикацию *H. Pylori*.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных данных, представленных в диссертационной работе В.В. Коробковой, не вызывает сомнений: объем сформированной выборки достаточен, выбранные методы клинико-лабораторных и инструментальных методов многократно апробированы, как в клинической, так и в исследовательской деятельности. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Методы статистического анализа соответствующие задачам изучения и характеру первичного материала. Они включают в том числе однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, анализ кривых Каплана-Майера и характеристической кривой.

Выводы логично вытекают из полученных результатов и их обсуждения.

Высокая прогностическая ценность разработанной автором шкалы указывает на перспективность дальнейших усилий по ее валидации, в том числе в рамках многоцентрового проспективного исследования у больных, получающих различные варианты антитромботического лечения.

Общая характеристика работы. Диссертация Коробковой В.В. написана в традиционном стиле. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», описания результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 199 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 33 рисунками.

Содержание и структура диссертации соответствуют общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Название работы отражает суть диссертации.

Во введении четко изложена актуальность выбранной темы, обоснована целесообразность проведения данного исследования. Цели и задачи сформулированы ясно и корректно.

Литературный обзор хорошо структурированный, подробный, современный, написан хорошим литературно-научным языком. Подробно рассмотрены клинические исследования и современные рекомендации по оценке частоты ЖКК на фоне приема антитромбоцитарных препаратов, оценены прогноз больных ИБС, перенесших данное осложнение, а также представлены возможные способы стратификации риска развития ЖКК, включая клинические и биохимические показатели. Характер изложения свидетельствует о хорошем владении данной темой.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны критерии отбора пациентов в исследование, характеристика включенных в исследование больных, исчерпывающе изложены использованные клинико-инструментальные и биохимические лабораторные методы диагностики, порядок оценки конечных точек и методы статистического анализа.

Результаты исследования изложены ясно, последовательно, детально и логично. Характер изложения соответствует принципам представления результатов научного исследования.

В главе «Обсуждение» подробно проанализированы и обобщены основные положения, выносимые на защиту. Собственные данные аргументировано сопоставляются с мировыми данными с привлечением современных литературных источников.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам. Значимость практических рекомендаций очевидна.

По теме диссертации имеется 16 печатных работ: 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, и 8 тезисов и докладов, представленных на Российских и международных конференциях.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Какие антиагреганты использовались при монотерапии, в сочетании с антикоагулянтом и в составе двойной антитромбоцитарной терапии?
2. Почему при проведении регрессионного анализа для выявления предикторов неблагоприятных исходов предпочли анализ в модели логистической регрессии (с указанием отношения шансов), а не модели пропорционального риска Кокса (с указанием относительного риска)?

К замечаниям, не имеющим принципиального характера и не влияющие на общую положительную оценку работы, можно отнести пожелание при обозначении лекарственных средств использовать МНН (в частности, ацетилсалициловая кислота).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

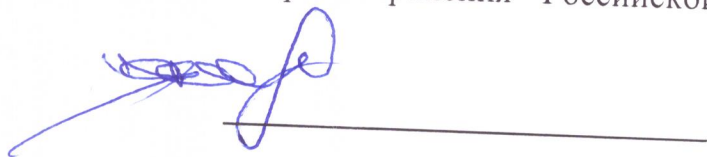
Диссертация Коробковой Валерии Вадимовны на тему «Факторы, определяющие риск желудочно-кишечных кровотечений и прогноз больных стабильной ИБС, получающих антитромбоцитарную терапию» по специальности 3.1.20 – Кардиология, является законченным оригинальным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне, в которой предложено решение одной из актуальных задач современной кардиологии, связанной с необходимостью совершенствования подходов к стратификации риска желудочно-кишечных кровотечений у больных с ишемической болезнью сердца на фоне антитромбоцитарной терапии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 723 от 30 июля 2014 г., № 748 от 02 августа 2016 г., № 1093 от 10 ноября 2017 г., № 1168 от 01 октября 2018 г., № 1539 от 11 сентября 2021г., № 1690 от 26 сентября 2022г., № 1786 от 26 октября 2023г., № 1382 от 16 октября

2024г.) предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Коробкова Валерия Вадимовна – заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 - Кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.00.06 – Кардиология), руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

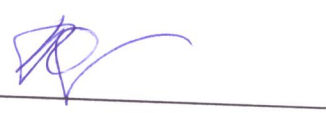
Явелов Игорь Семенович



Подпись д.м.н. **Явелова И.С.** заверяю.

Ученый секретарь Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н.

Поддубская Елена Александровна



«» _____ января _____ 2025 г.

Индекс, почтовый адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.
Телефон, адрес эл. почты: +7 (495) 790-71-72. iyavelov@gnicpm.ru.