

**Отзыв официального оппонента  
на диссертационную работу Медведевой Елены Александровны  
«Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия  
диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых  
осложнений», представленную 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**

Диссертация «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки и профилю совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при ГУ «РНПЦ «Кардиология».

**Актуальность темы диссертации**

В Республике Беларусь ежегодно регистрируется более 20 тыс. случаев ОКС, из них доля нестабильной стенокардии составляет до 55%. Лечение пациентов с ОКС связано со значительными расходами со стороны государства. По данным крупного регистра GRACE смертность за 5 лет после ОКС остаётся высокой и достигает 20%. При этом существенных различий по смертности между инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией нет (19, 22 и 18%, соответственно), причем большинство смертельных исходов при ОКС без подъема ST происходит после выписки из стационара (87% у пациентов с ИМбпST и 97% при НС). Большая распространенность, высокая смертность при ОКС без подъема сегмента ST требует новых подходов, направленных на повышение качества диагностики, прогнозирования, и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время отсутствуют высокоточные диагностические лабораторные критерии нестабильной стенокардии, а также остается нерешенным вопрос: какие биомаркеры обладают максимальной предсказательной способностью у пациентов с НС; какое оптимальное сочетание биомаркеров для определения долгосрочного прогноза и оптимальное время их определения, при котором их предсказательная способность максимальна. Клиническая практика свидетельствует о том, что отсутствие высокоточных шкал стратификации риска неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии приводит к запоздалой

реваскуляризация миокарда.

Разработка инновационной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики имеет большое значение для обеспечения своевременной и экономически эффективной тактики ведения пациентов с нестабильной стенокардией. Представленная научная проблема является актуальной для современной кардиологии и кардиваскулярной профилактики.

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

При выполнении исследования Е.А. Медведевой получен ряд новых научных результатов.

Выявлено, что пациенты с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE характеризуются большим количеством сердечно-сосудистых осложнений на всех этапах наблюдения, основной вклад в развитие которых вносят критическое стенозирование коронарных артерий и наличие нестабильной бляшки с пристеночным тромбообразованием. Установлено, что визуализация коронарного русла необходима для всех пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE.

Установлено, что биомаркеры коронарного атеротромбоза, активации клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза играют важнейшую диагностическую и прогностическую роль в объективизации тяжести и длительности нестабильного течения ИБС, развитии сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается их тесной взаимосвязью с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и клиническим течением заболевания.

Диагностическая модель с дополнительным включением вышеуказанных биомаркеров позволяет с большей точностью (85%), чем шкала GRACE (70%) выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной коронароангиографии и реваскуляризации миокарда.

Доказано, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов связана с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в раннем и отдалённом периодах наблюдения при разных методах лечения пациентов с нестабильной стенокардией.

Разработанные прогностические модели, основанные на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных предикторов нестабильности течения ИБС, позволяют с высокой точностью оценить риск развития инфаркта миокарда, летальных исходов после стентирования и шунтирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией.

Персонализированная терапия у пациентов с нестабильной стенокардией, основанная на динамической оценке активности всех звеньев гемостаза, биомаркеров атеротромбоза и внутрисосудистого воспаления с последующим выбором индивидуальной схемы антитромботической и гиполипидемической терапии, оптимальных сроков лабораторного контроля на амбулаторном этапе наблюдения связана с меньшим количеством сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами со стандартным подходом к наблюдению и лечению.

Внедрение в клиническую практику разработанной персонализированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией позволяет улучшить прогноз на всех этапах наблюдения и значительно снизить общее количество финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациентам с нестабильной стенокардией.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Заключительные выводы и практические рекомендации в диссертационной работе Медведевой Е.А. сформулированы в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на данных, полученных при исследовании достаточного количества пациентов (991 пациент). Выполняемое обследование включало современные методы лабораторной и инструментальной диагностики. В диссертационной работе применялись современные методы статистической обработки данных, что позволило получить достоверные результаты. Работа выполнена на хорошем методическом уровне.

Выводы исходя из результатов проведенного исследования, объективны и последовательны, соотносятся с основными научными положениями. Результаты полученных исследований и разработанные на их основании практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, и в заключительных выводах.

Таким образом, выводы и рекомендации, полученные в диссертационном исследовании Медведевой Е.А. достоверны, логичны и полностью обоснованы.

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

Диссертационная работа Медведевой Е.А. обладает несомненной научно-практической и социальной значимостью.

Научная значимость результатов работы заключена в том, что впервые разработана оригинальная диагностическая модель нестабильного течения ИБС, позволяющая выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной реваскуляризации миокарда.

Впервые определен оптимальный спектр биомаркеров атеротромбоза, нестабильности клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза для определения тяжести и длительности нестабильного течения ишемической болезни сердца.

Выявлена распространенность высокой остаточной реактивности тромбоцитов при терапии клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг, а также установлена её прогностическая значимость у пациентов с нестабильной стенокардией.

Впервые разработаны высокочувствительные модели прогноза инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в раннем и отдаленном периодах наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования и шунтирования коронарных артерий

Впервые создан и внедрен персонифицированный подход к антитромботической терапии, основанный на динамической оценке активности всех звеньев гемостаза, биомаркеров атеротромбоза и внутрисосудистого воспаления с последующим выбором индивидуальной схемы антитромботической и гиполипидемической терапии, а также определении оптимальных сроков лабораторного контроля.

Впервые создана и внедрена экономически эффективная персонифицированная стратегия ведения пациентов с нестабильной стенокардией при стентировании, коронарном шунтировании и консервативном лечении.

По теме диссертационной работы получено 5 патентов на изобретение, утверждено 3 инструкции по применению, и получены 9 актов о внедрении.

Предложенные рекомендации к практическому применению позволят повысить эффективность отбора пациентов на коронароангиографию и последующую своевременную реваскуляризацию миокарда, увеличить выживаемость лиц с нестабильной стенокардией в ранние и поздние сроки наблюдения, обеспечить снижение экономических затрат, связанных с

повторными госпитализациями и оптимизацией затрат на проводимую анти тромботическую терапию.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По результатам диссертационной работы Е.А. Медведевой опубликовано 128 научных работ, из которых 32 статьи в рецензируемых журналах, 1 монография, а также 87 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов. Изданы 3 инструкции по применению на метод, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено 5 патентов на изобретения Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

Полученные результаты диссертационного исследования были широко представлены на международных конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также на республиканских съездах, пленуме и научно-практических конференциях.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Е.А. Медведевой «Нестабильная стенокардия: персонафицированная 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). Работа состоит из следующих разделов: введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных результатов, заключения, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 297 источников, из них 193 – на иностранных языках.

Диссертация Е.А. Медведевой изложена на 223 страницах машинописного текста (без списка литературы и приложений) и включает 50 рисунков, содержит 143 таблицы, 6 приложений.

Автореферат соответствует разделам диссертации и отражает ее основное содержание.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени доктора медицинских наук**

Представленное аргументированное обоснование актуальности исследования, обширный анализ научной литературы по изучаемой проблеме, корректная формулировка цели и задач работы, самостоятельно проведенный набор и анализ материала, полученные новые данные и формулировка

выводов позволяют считать, что научная квалификация Медведевой Е.А. соответствует учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, и является логически законченным квалификационным научным исследованием.

### **Замечания**

В работе имеются единичные опечатки, стилистические неточности, которые в общем никак не умаляют достоинства работы и не влияют на полученные конечные результаты.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» является завершённой научной работой, решающей важную научно-практическую проблему. Диссертационная работа 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). Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология Медведевой Елене Александровне может быть присуждена за:

- разработку оригинальной диагностической модели нестабильного течения ИБС на основании выделения оптимального спектра лабораторных маркеров атеротромбоза и активации гемостаза, ассоциированных с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях;
- доказательство прогностической значимости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий, коронарного шунтирования и при консервативной стратегии лечения;
- обоснование целесообразности определения полиморфизма гена CYP2C19\*2 для выбора оптимального антиагреганта из группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией и признаками лабораторной резистентности к клопидогрелу;
- разработку высокочувствительных моделей прогноза инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в раннем и отдаленном периодах

наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования и шунтирования коронарных артерий;

- разработку индивидуализированного подхода к антитромботической и гиполипидемической терапии на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения с определением оптимальных сроков лабораторного контроля, что приводит к снижению количества повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией;

- создание и внедрение экономически эффективной персонифицированной стратегии ведения пациентов с нестабильной стенокардией при стентировании, коронарном шунтировании и консервативном лечении.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой внутренних болезней  
№ 3 с курсом функциональной диагностики  
учреждения образования «Гомельский  
государственный медицинский университет»

Д.П. Саливончик

01 июня 2023 года

Подпись доктора медицинских наук,  
доцента Саливончика Д.П. удостоверяю  
инспектор отдела кадров УО «ГГМУ»

