

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента,**  
**доктора медицинских наук, доцента**  
**Стельмашка Валерия Ивановича**  
**на диссертацию Медведевой Елены Александровны**

«Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений», представленную к защите 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**

Несмотря на достижения современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующие позиции по вкладу в показатель общей смертности среди населения Республике Беларусь. Ведущая роль в структуре смертности от ИБС принадлежит нестабильной стенокардии и острому инфаркту миокарда, объединенным общим термином “острый коронарный синдром” (ОКС).

Следует отметить, что ОКС является актуальной медико-социальной проблемой, так как вследствие преждевременной смерти и утраты трудоспособности населения наносится существенный экономический ущерб государству. В связи с этим важнейшей задачей системы здравоохранения должна быть организация ряда медицинских мероприятий, направленных на обеспечение своевременной диагностики и лечения данной категории пациентов, а также на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений в краткосрочном и отдаленном периодах с момента развития ОКС.

В современных международных рекомендациях приводится ряд моделей стратификации сердечно-сосудистого риска у лиц с ОКС без подъема ST (GRACE, TIMI и др.). Тем не менее, заложенные в существующие модели клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные параметры далеко не в полной мере позволяют всесторонне оценить патофизиологические механизмы, лежащие в основе дестабилизации течения коронарного атеросклероза и последующих тромботических событий. В клинической практике нуждаются в пересмотре существующие принципы оценки тяжести течения нестабильной стенокардии, риска развития неблагоприятных событий на амбулаторном и стационарном этапах лечения, также требуется более четкое определение принципов ведения пациентов на амбулаторном этапе наблюдения.

Необходимость решения вышеобозначенных вопросов диктует проведение углубленных исследований в обозначенном направлении. Разработка на основании полученных данных новой глобальной стратегии ведения пациентов с нестабильной

стенокардией, основанной на учете современных клинико-инструментальных признаков, лабораторных и генетических маркеров, адаптированной к национальным особенностям системы здравоохранения Республики Беларусь, позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с нестабильной стенокардией.

Все вышеизложенное явилось обоснованием актуальности диссертационной работы, выполненной Медведевой Е.А.

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

При выполнении исследования Е.А. Медведевой получены принципиально новые данные, представляющие научную ценность:

1. разработана персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, позволяющая повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, снизить количество сердечно-сосудистых осложнений и финансовых затрат у данной категории пациентов при разных методах лечения;

2. доказана диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров коронарного атеротромбоза, клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза в объективизации нестабильного течения ишемической болезни сердца, верифицированного коронароангиографией с оценкой признаков нестабильности атеросклеротической бляшки;

3. создана стратификационная шкала, содержащая биомаркеры атеротромбоза и активации гемостаза, дополняющая шкалу GRACE, и позволяющая с большей точностью выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной реваскуляризации миокарда;

4. определена распространенность высокой остаточной реактивности тромбоцитов при двойной антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг и её клиническое значение при разных методах лечения пациентов с нестабильной стенокардией;

5. разработаны новые способы стратификации групп риска и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией при стентировании и шунтировании коронарных артерий;

6. обоснованы принципы индивидуализированной медицинской профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией при эндоваскулярном, хирургическом и консервативном методах лечения;

7. разработаны алгоритмы диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений для пациентов, перенесших нестабильную стенокардию.

Следует отметить, что новизна разработок Медведевой Е.А. защищена 5 патентами Республики Беларусь:

1. Способ прогнозирования повторного коронарного события у пациента с нестабильной стенокардией в течение 30 дней : пат. ВУ 20255 / И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис. – Оpubл. 30.08.2016.

2. Способ оценки риска развития повторных коронарных событий у пациента с нестабильной стенокардией в течение 1 года : пат. ВУ 20352 / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева, И. А. Маркова. – Оpubл. 30.08.2016.

3. Способ оценки атеротромбогенного риска развития в течение года повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациента с нестабильной стенокардией : пат. ВУ 22420 / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак. – Оpubл. 28.02.2019.

4. Способ профилактики развития тромботических осложнений у пациента с нестабильной стенокардией : пат. ВУ 22421 / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева. – Оpubл. 28.02.2019.

5. Способ скрининг-диагностики тромбогенного риска развития коронарных осложнений у пациента с нестабильной стенокардией : пат. ВУ 22422 / Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева. – Оpubл. 28.02.2019.

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

Сформулированные в диссертации Медведевой Е.А. заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на результатах одноцентрового проспективного исследования, выполненного на достаточном объеме клинического материала (n=991). Выполняемое обследование включало современные методы лабораторной диагностики (тест генерации тромбина, импедансная агрегатометрия, проточная цитометрия и др.). Для оценки морфофункционального состояния тромбоцитов и визуализации их внутрисосудистой активации использован метод атомно-силовой микроскопии. Выполнение фармакогенетического тестирования выполнялось методом полимеразной цепной реакции. Инструментальные методы включали эхокардиографию, нагрузочное тестирование, сцинтиграфию миокарда, коронароангиографию и выполнение оптической когерентной томографии и/или внутрисосудистого ультразвука. Значительная продолжительность наблюдения, составляющая в среднем 7 лет, позволила разработать прогностические модели риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде у пациентов после стентирования и шунтирования коронарных артерий. Все это свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов и позволяет считать сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованными.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. В расчётах использованы параметрические и непараметрические методы, дисперсионный анализ в модуле ANOVA, ROC- анализ, однофакторный анализ, метод бинарной логистической регрессии, регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Оценка функции выживаемости проводилась по методу Каплана – Мейера. Все вышеуказанное подтверждает корректность проведения статистической обработки полученных данных.

Методическая база диссертационного исследования сформирована корректно. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически выстроены, основаны на полученных диссертантом результатах собственных исследований. Содержание положений, выносимых на защиту, полностью отражают основные результаты исследования.

Учитывая объем проведенных исследований, высокий методический уровень, применение современных методов статистической обработки данных, основные научные результаты, положения, выносимые на защиту, и выводы следует считать достоверными и обоснованными.

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

Диссертационная работа Медведевой Е.А. была выполнена в рамках 3 тем НИОК(Т)Р:

1. «Разработать метод прогнозирования и вторичной профилактики послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом с хирургической реваскуляризацией миокарда» (2009 – 2012 гг., №ГР 20091421).
2. «Разработать и внедрить технологию диагностики и профилактики атеротромбоза и тромбоишемических осложнений у пациентов с ИБС на основе лабораторных факторов тромбогенного риска» (2011 – 2015 гг., №ГР 20112780).
3. «Разработать технологию индивидуальной профилактики повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией на основе выявленной резистентности к антитромбоцитарной терапии» (2014 г. – 2018 гг., №ГР 20142681).

Научная значимость результатов работы заключена в том, что впервые разработана персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией; установлена и доказана диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров коронарного атеротромбоза, активации клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза в объективизации нестабильного течения ишемической болезни сердца; разработана оригинальная диагностическая модель нестабильного течения ишемической болезни сердца, на основе которой создана статификационная шкала, позволяющая с большей точностью, чем шкала GRACE, выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной реваскуляризации миокарда.

Впервые проведен проспективный анализ динамики биомаркеров атеротромбоза, показателей гемостаза для уточнения длительности нестабильного течения ишемической болезни сердца. В результате изучения динамики указанных биомаркёров на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения установлено, что у 30% пациентов превышение верхней границы нормы указанных биомаркеров наблюдается в течение 3 месяцев после выписки с нестабильной стенокардией, а у 10% - до 6 месяцев, что свидетельствует об остаточном тромбогенном риске в этой группе пациентов.

Доказано прогностическое значение и определена распространённость высокой остаточной реактивности тромбоцитов при двойной антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг у пациентов с нестабильной стенокардией. Установлены оптимальные сроки для тестирования функциональной активности тромбоцитов у пациентов после стентирования и шунтирования коронарных артерий.

Впервые разработаны и внедрены прогностические модели, позволяющие с высокой точностью прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения после стентирования и шунтирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией. Определены независимые предикторы риска развития тромбоза стента, рестеноза/неоатеросклероза и дисфункции венозных шунтов.

Впервые предложен персонифицированный подход к антитромботической терапии, применение которого у пациентов после стентирования и шунтирования

коронарных артерий связано с достоверно меньшим количеством сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лицами со стандартным подходом к наблюдению и лечению. Впервые созданы алгоритмы диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией.

Разработанные практические рекомендации позволяют дополнительно выделять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, и своевременно принимать решение о необходимости выполнения коронароангиографии. Согласно рекомендациям, необходимо своевременно оценивать активность разных звеньев гемостаза и выполнять персонализированный подход к антитромботической терапии у пациентов после стентирования и шунтирования коронарных артерий.

Результаты диссертационной работы позволили внедрить в клиническую практику методы диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, что подтверждается инструкциями: «Метод прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами» (№ГР 233–1210 от 2011г.), «Метод диагностики атеротромбогенного риска, вероятности развития и профилактики тромбоэмических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией» (№ГР 148–1113 от 2013 г.), «Метод оценки риска развития повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией» (№ГР 036–0716 от 2016 г.), утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Социальная значимость выполненного диссертационного исследования заключается в решении важной проблемы – лечения и наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией с применением разработанной персонализированной стратегии лечения, что позволяет уменьшить число повторных сердечно-сосудистых осложнений на всех этапах наблюдения.

Экономическая значимость результатов диссертации обусловлена тем, что применение инновационной стратегии ведения пациентов с нестабильной стенокардией и низким риском по шкале GRACE позволяет уменьшить итоговые экономические затраты, позволяя достичь общей экономии расходов до 3281,55 доллара США в эквиваленте на одного пациента за пятилетний период наблюдения.

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

По результатам диссертационной работы Е.А. Медведевой опубликовано 128 научных работ, из которых 32 статьи в рецензируемых журналах (25,2 авторских листа) и 1 монография (15,59 авторских листа). Опубликовано 87 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов (общий объем 7,88 авторских листа). Изданы 3 инструкции по применению на метод, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено 5 патентов на изобретения Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь. Основные положения, выносимые на защиту, результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на многочисленных съездах, конгрессах и конференциях, проводимых как в Республике Беларусь, так и за рубежом.

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

Диссертация Е.А. Медведевой «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» изложена на 223 страницах машинописного текста (без списка литературы и приложений) и 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 иллюстрирована 50 рисунками, содержит 143 таблицы и 6 приложений.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения, выносимые на защиту, и оформлен в соответствии с требованиями, установленными ВАК Республики Беларусь.

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

Диссертационная работа Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, представляет самостоятельно выполненное на высоком методическом уровне завершенное квалификационное исследование, решающее важную проблему в области кардиологии: разработку персонифицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Анализ изложенных выше характеристик диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а именно: актуальность темы, новизны результатов и научных положений выносимых на защиту, обоснованность и высокая достоверность, научной, практической, социальной значимости заключения и практических рекомендаций доказывают, что Медведева Е.А. полностью соответствует квалификационным требованиям предъявляемым к соискателям ученой степени доктора медицинских наук.

Из числа замечаний следует отметить стилистические и грамматические ошибки, а также опечатки в тексте диссертации и автореферата. Однако приведенные замечания не умаляют достоинства работы и не влияют на ее конечные результаты.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Медведевой Елены Александровны «Нестабильная стенокардия: персонифицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений» является завершенной научной работой, решающим 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:

1. разработку и доказательство эффективности персонифицированной стратегии диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией;
2. обоснование диагностической значимости биомаркеров коронарного атеротромбоза, клеточно-плазменного и сосудистого гемостаза в объективизации нестабильного течения ишемической болезни сердца, верифицированного коронароангиографией с оценкой признаков нестабильности атеросклеротической бляшки;
3. создание стратификационной шкалы, содержащей биомаркеры атеротромбоза и активации гемостаза, дополняющей шкалу GRACE, и позволяющей с большей точностью выявлять пациентов с промежуточным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для своевременной реваскуляризации миокарда;
4. определение распространенности высокой остаточной реактивности тромбоцитов при двойной антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг и её клинического значения при разных методах лечения пациентов с нестабильной стенокардией;
5. разработку моделей прогноза сердечно-сосудистых осложнений после стентирования и шунтирования коронарных артерий в ранние и отдаленные сроки наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией.
6. разработку скрининговой шкалы оценки тромбогенного риска и коррекции дезагрегантной терапии в зависимости от показателей остаточной реактивности тромбоцитов, позволяющей обосновать индивидуальный выбор антиагреганта из группы антагонистов рецепторов P2Y12 тромбоцитов и оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты;

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург (заведующий отделом) отдела интервенционной кардиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

В.И. Стельмашок

Подпись доктора медицинских наук,  
доцента Стельмашка В.И. удостоверяю



Республика Беларусь  
Министерство здравоохранения  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ»  
Подпись удостоверяю  
Начальник кадрово-юридического отдела  
Число 25.05.2023  
Подпись