

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-
технологическому развитию
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)
В. В. Тарасов



2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Мархулия Дины на тему
Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные
показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на
реанимационном этапе лечения пациентов», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)
и 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Острый коронарный синдром (ОКС) остается одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире. Своевременное и эффективное лечение ОКС является приоритетной задачей современной медицины. Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), являясь краеугольным камнем лечения ОКС, доказала свою способность значительно снижать риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента и сердечно-сосудистая смерть.

Несмотря на доказанную эффективность ДААТ, выбор оптимальной комбинации антиагрегантов, длительности терапии и учет индивидуальных особенностей пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания, генетические факторы, риск кровотечений) представляют собой сложную клиническую задачу, требующую дальнейшего изучения. Современная медицина стремится к персонализированному подходу в лечении, учитывающему индивидуальные характеристики пациента. Исследования в области фармакогенетики, фармакодинамики и фармакокинетики

антиагрегантов позволяют выявлять пациентов с повышенным риском развития тромботических или геморрагических осложнений, что позволяет адаптировать схему ДААТ для конкретного пациента.

Вопросы, связанные с ДААТ, актуальны не только для кардиологов, но и для анестезиологов-реаниматологов, хирургов и клинических фармакологов, поскольку часто приходится принимать решения о тактике ведения пациентов, получающих ДААТ, в периоперационном периоде или при развитии кровотечений.

Таким образом, диссертационное исследование Мархулия Д., направленное на изучение и оптимизацию двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме, является своевременным и актуальным, поскольку позволит улучшить результаты лечения данной категории пациентов и внести вклад в развитие персонализированной медицины.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мархулия Д. «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов», выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа обладает несомненной научной новизной и значительным практическим вкладом в проблему лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, особенно в контексте двойной антиагрегантной терапии и генетической резистентности к антиагрегантам.

В работе впервые продемонстрирована прямая связь между генетической резистентностью к антиагрегантам (ГРА) и развитием аневризмы левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ОКСпST. Работа убедительно показала, что наличие ГРА существенно повышает риск формирования аневризмы ЛЖ при неполном восстановлении коронарного кровотока. Это углубляет понимание патогенеза данного осложнения и подчеркивает важность адекватной антиагрегантной терапии.

Идентифицирован новый лабораторный маркер – СТ-EXTEM, достоверно отражающий состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на антиагрегантную терапию у пациентов с ОКСпST. Автором показано, что СТ-EXTEM позволяет оценить эффективность проводимой ДААТ и выявить пациентов с ГРА, у которых не достигается должный антиагрегантный эффект. Обоснована неэффективность рутинных методов оценки функции тромбоцитов (агрегометрия) для мониторинга ДААТ у пациентов с ОКСпST. Исследование выявило, что показатели агрегометрии не отражают адекватно состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на терапию антиагрегантными препаратами в данной клинической ситуации.

Предложен новый концепт ведения пациентов с ОКСпСТ, основанный на использовании СТ-ЕХТЕМ для выявления ГРА и персонализации ДААТ. Разработан алгоритм, включающий определение СТ-ЕХТЕМ на ранних этапах лечения, что позволяет своевременно выявить пациентов с подозрением на ГРА и направить их на генетическое тестирование для последующей коррекции терапии. Обоснована необходимость персонализированного подхода к выбору и мониторингу ДААТ у пациентов с ОКСпСТ. Исследование подчеркивает важность учета индивидуальных характеристик пациента, включая генетическую предрасположенность к ГРА, для оптимизации лечения и улучшения прогноза.

Разработан практический алгоритм ведения пациентов с ОКСпСТ, направленный на раннее выявление ГРА и оптимизацию ДААТ. Предложенный концепт может быть внедрен в клиническую практику для улучшения результатов лечения пациентов с ОКСпСТ.

Научная новизна работы и ее практическая значимость изложены четко в соответствующих разделах диссертации, выглядят достаточно убедительно.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Выявление связи между ГРА и развитием аневризмы ЛЖ позволяет более точно оценивать прогноз заболевания и своевременно принимать меры по предотвращению неблагоприятных исходов.

Использование СТ-ЕХТЕМ для мониторинга эффективности ДААТ позволяет индивидуализировать лечение, подбирая оптимальную комбинацию и дозу антиагрегантов для каждого пациента. Это может снизить частоту как тромботических, так и геморрагических осложнений. Предложенный концепт, основанный на определении СТ-ЕХТЕМ на ранних этапах лечения ОКСпСТ, позволяет своевременно выявлять пациентов с подозрением на ГРА и направлять их на генетическое тестирование для последующей коррекции терапии.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит улучшить результаты лечения ОКСпСТ, снизить частоту развития тяжелых осложнений, таких как аневризма ЛЖ, и повысить качество жизни пациентов.

В целом, результаты диссертационного исследования Мархулия Д. имеют важное теоретическое и практическое значение, способствуя развитию науки и совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с ОКСпСТ.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимала непосредственное участие в отборе пациентов, соответствующих критериям включения в исследование, проводил сбор анамнеза, физикальное обследование и оценку клинических данных, участвовал в контроле выполнения электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарографии и других инструментальных исследований. Кроме того, активно участвовала в заборе

биоматериала (крови) для лабораторных исследований, таких как определение показателей гемостаза, в том числе выполнение тромбоэластографии (РОТЭМ) и агрегометрии. Автор принимала активное участие в статистической обработке полученных данных с использованием специализированного программного обеспечения. Автор, на основе полученных результатов, разработала новый концепт ведения пациентов с ОКСпST, основанный на использовании СТ-EXTEM для выявления ГРА и персонализации ДААТ.

В заключение, личное участие автора диссертации было всесторонним и охватывало все основные этапы исследования, начиная от планирования и отбора пациентов и заканчивая анализом данных, разработкой новых концепций и представлением результатов научному сообществу. Это позволяет говорить о значительном вкладе автора в получение результатов, изложенных в диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты рекомендуется использовать врачам клиническим фармакологам, анестезиологам-реаниматологам, кардиологам или врачам, осуществляющим лечение пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Результаты диссертационного исследования открывают перспективы для значительного улучшения лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) путем внедрения персонализированного подхода к антиагрегантной терапии. Внедрение алгоритмов скрининга на генетическую резистентность к антиагрегантам, включение результатов генетического тестирования в прогностические модели риска и разработка образовательных программ для врачей позволят оптимизировать выбор препаратов, точнее оценивать риски и повысить осведомленность специалистов. Это, в свою очередь, будет способствовать снижению риска неэффективности терапии и улучшению клинических исходов.

Для дальнейшей реализации потенциала исследования рекомендуется проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований с большей выборкой пациентов для подтверждения и расширения полученных результатов. Необходимо также представить результаты исследования в профессиональные кардиологические общества и рабочие группы для включения в клинические рекомендации, а также провести фармакоэкономический анализ для обоснования экономической эффективности генетического тестирования. Внедрение этих мер позволит широко интегрировать результаты исследования в клиническую практику, улучшить качество медицинской помощи и спасти жизни пациентов с ОКСпST.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Использованные в исследовании методы научного анализа соответствуют поставленной цели и задачам диссертационной работы, направленной на изучение

влияния генетической резистентности к антиагрегантам на исходы у пациентов с ОКСПТ. Несмотря на ограничения, связанные с относительно небольшой выборкой ($n=46$), степень достоверности полученных результатов подкрепляется применением современной методики статистической обработки данных с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов, включая параметрические и непараметрические тесты, выбранные в соответствии с распределением данных.

В исследовании четко определены критерии включения и исключения, что позволяет четко очертить целевую популяцию и повышает воспроизводимость исследования. Протокол забора проб крови и временные точки позволяет стандартизировать процесс сбора данных и отслеживать изменения во времени. Использование стандартных методов определения генетического полиморфизма и концентрации антиагрегантов обеспечивает надежность и сопоставимость результатов.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных, учитывая ограничения выборки и потенциальные факторы, влияющие на результаты. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора и были доложены на научно-практических конференциях, что свидетельствует о признании значимости проведенного исследования в научном сообществе.

Как итог проведенного исследования, диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы и практические рекомендации, основанные на имеющихся данных. Подчеркивается, что внедрение этих рекомендаций в клиническую практику следует проводить с учетом ограничений, связанных с размером выборки, и необходимостью дальнейших исследований для подтверждения и расширения полученных результатов. Дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов и более детальным анализом генетических факторов и сопутствующих заболеваний могут укрепить обоснованность представленных рекомендаций и способствовать их более широкому внедрению в клиническую практику.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками, 4 клиническими примерами и 20 таблицами. Состоит из введения, 4 главы (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка использованной литературы, содержащего 147 источников, из которых 29 отечественных и 118 зарубежных.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам исследования автором опубликовано 2 научных работы в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. в т.ч. 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Мархулия Дины на тему: «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клиничко-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) представляет собой завершённый научно-квалификационный труд, посвященный решению актуальной научной задачи – разработке и внедрению персонализированного подхода к антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) на основе выявления генетической резистентности. Результаты исследования имеют существенное значение для здравоохранения, поскольку позволяют оптимизировать выбор антиагрегантных препаратов и улучшить исходы лечения пациентов с ОКСпST.

По актуальности, методическому уровню, научно-практической значимости, новизне, степени обоснованности основных положений, выводов и рекомендаций, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. N842 (в ред. N1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мархулия Дина заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании проблемно-плановой комиссии №7 «Анестезиология и реаниматология» ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России от 27.12.2023 г. (Протокол №8 от 18.08.2023 г.).

Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, протокол № 12-20 от 29.07.2020. Тема

диссертации утверждена на совместном заседании проблемно-плановой комиссии №7 «Анестезиология и реаниматология» ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России от 29.11.2022 г.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол №10 от 15 апреля 2025 года.

доктор медицинских наук
по специальности 3.3.6. – Фармакология,
клиническая фармакология, профессор,
заведующая кафедрой клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Ших Евгения Валерьевна



доктор медицинских наук
по специальности 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология
профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Сеченовский Университет)

Овечкин Алексей Михайлович

