

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Рыбка Михаила Михайловича на диссертацию 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

В настоящее время сердечно-сосудистая патология и, в частности, острый коронарный синдром являются ведущими причинами смертности. Эндоваскулярное стентирование коронарных артерий эффективно при назначении ингибиторов агрегации тромбоцитов. Однако, к этим препаратам существует генетически детерминированная резистентность. Диссертационное исследование Мархулия Дины посвящено актуальной и малоизученной проблеме на стыке двух специальностей – анестезиологии-реаниматологии и клинической фармакологии – влиянию генетической резистентности к антиагрегантам на исходы лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) на этапе интенсивной терапии. Работа отражает современные представления о значимости персонализированного подхода при выборе антитромботической терапии, особенно в условиях реанимационного этапа лечения с учетом патофизиологических механизмов развития критических состояний.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования определяется четко выстроенным дизайном работы, направленным на реализацию цели работы — создание алгоритма проведения антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Методология исследования базируется на комплексном подходе и включает набор методов, используемых в клинической фармакологии и анестезиологии и реаниматологии, благодаря которым удалось решить поставленные задачи и достичь цели исследования.

Диссертационная работа отражает комплексный подход к исследованию, включающий фармакогенетический анализ, динамическую оценку гемостаза (коагулограмма, агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия — РОТЭМ) и клинические исходы.

Результаты исследования обработаны с помощью современных программ статистического анализа, проведено достаточное число наблюдений, что позволяет считать полученные данные достоверными.

Выводы, практические рекомендации и научные положения логичны, обоснованы и аргументированы фактами, полученными в результате проделанной работы. Они отвечают на вопросы, поставленные в цели и задачах, и полностью отражают содержание работы.

Выдвинутые автором научные положения, подтвержденные в ходе исследования, нашли отражение в логичных и обоснованных выводах, а также в практических рекомендациях.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Необходимая степень достоверности результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе, определяется достаточным количеством наблюдений (46 человек) и высоким методологическим уровнем исследования. Работа выполнена с использованием современных лабораторных, инструментальных и клинических методов исследования. Кроме того, для обработки полученных данных использовались современные инструменты статистического анализа, что позволяет сделать вывод об обоснованности представленных выводов и практических рекомендаций. Данное исследование обладает научной новизной, поскольку впервые установлена связь между генетической резистентностью и изменениями кровотока в коронарных артериях после стентирования.

Научная новизна исследования подтверждается разработкой алгоритма персонализированной двойной антиагрегантной терапии, интегрирующего генетическое тестирование и мониторинг СТ-EXTEM.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость данного диссертационного исследования для науки заключается в том, что проведенные исследования расширяют теоретические представления о ключевых факторах, определяющих исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов и взаимосвязи генетической резистентности к антиагрегантам с клинико-лабораторными показателями у данных пациентов.

Практическая значимость исследования заключается в демонстрации достоверной взаимосвязи между наличием у пациентов с ОКСпСТ факторов генетической резистентности и развитием неблагоприятного исхода.

Важным достижением работы является идентификация параметра РОТЭМ—СТ-ЕХТЕМ как единственного достоверного маркера эффективности двойной антиагрегантной терапии и наличия генетической резистентности. Показано, что значение СТ-ЕХТЕМ <79 сек на фоне терапии коррелирует с резистентностью и требует коррекции схемы лечения, включая переход на альтернативные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор/прасугрел).

Автором разработан и апробирован алгоритм, позволяющий адаптировать антиагрегантную терапию на основе результатов лабораторного и генетического анализа, что полностью соответствует принципам персонализированной медицины. Практическая значимость подтверждается внедрением этого алгоритма в клиническую практику НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, что позволило снизить частоту тромботических осложнений и улучшить прогноз лечения пациентов высокой степени риска.

Основные идеи, материалы и отдельные разделы диссертации были представлены и обсуждены на различных научных конференциях, в том числе: V съезде врачей неотложной медицины, приуроченном к 10-летию создания МОО НПО ВМ и научно-практического журнала имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» Вызовы современности и неотложная медицина, Москва, 15–16 октября 2021 г., на VI съезде врачей неотложной медицины, приуроченный к 100-летию НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, 19-20 октября 2023 г. Основные положения данного исследования нашли практическое применение в образовательном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России с 27.12.2023 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 08.01.2024 г.), кафедры терапии и кафедры анестезиологии- 9 реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Акт внедрения в учебный процесс от 12.11.2024 г.). Полученные в ходе исследования результаты применяются в деятельности отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (Акт внедрения в практику от 08.01.2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Мархулия Дины, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. - Анестезиология и реаниматология: п.4, п.5 и п.15 и

паспорту научной специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология: п.7, п.9, п.10, п.16, п.17, п.20

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

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.

Оценка содержания диссертации

Работа Мархулия Дины изложена на 127 страницах печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 4 главы с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 30 рисунками, 4 клиническими примерами, 20 таблицами. В библиографический указатель включено 147 источников, из них 29 отечественных и 118 зарубежных источников. Оформление работы соответствует требованиям ВАК.

Во введении содержится обоснование актуальности темы, ясно сформулированные цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, представлена научная новизна и практическая значимость, апробация результатов.

Обзор литературы содержит анализ существующих исследований по теме диссертации. В нем автор подробно освещает современный подход к лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, а также рассматривает возможные подходы к индивидуализации лечения. В полном объеме раскрыты особенности фармакокинетики и фармакодинамики двойной антиагрегантной терапии, что позволяет понять их влияние на эффективность и безопасность терапии.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования: изложены критерии включения и исключения участников, подробно представлен дизайн исследования. Размер выборки участников достаточен для проведения надежной статистической обработки полученных данных. Методология исследования соответствует современным стандартам: использованы проспективный дизайн, рандомизация, корректная статистическая обработка.

В главах, посвященных результатам исследования, приведены результаты оценки генетических маркеров резистентности к антиагрегантам (клопидогрелу и тикагрелору), их взаимосвязь с параметрами гемостаза, в том числе на основании ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ), а также описан новый алгоритм двойной антиагрегантной терапии, учитывающий фармакогенетические особенности пациента.

Особого внимания, заслуживает то, что автором обоснована клиническая значимость единственного достоверного лабораторного предиктора — СТ-EXTEM — как надежного маркера эффективности антиагрегантной терапии и наличия генетической резистентности. Это имеет существенное значение для мониторинга и коррекции терапии в условиях ограниченного времени и тяжелого состояния больного.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что наличие генетической резистентности ассоциировано с более высокой частотой формирования неблагоприятных исходов, таких как аневризма левого желудочка, особенно в условиях неполного восстановления коронарного кровотока (TIMI-2), что подтверждает клиническую значимость генотипирования.

Результаты исследования представлены в виде таблиц и рисунков, что способствует более ясному восприятию информации и значимости полученных данных. Следует отметить, что изложение результатов выполнено логично, осмысленно и последовательно.

В следующем разделе рассматривается обсуждение полученных данных, в ходе которого автор приводит аргументы и сравнивает свои результаты с работами как зарубежных, так и отечественных ученых. Структура этого раздела является целостной и завершенной.

В заключении подводятся итоги исследования: оно четко отражает основные достижения, соответствует поставленным задачам и формулирует перспективные направления для дальнейших исследований.

Выводы, практические рекомендации, внедрения, положения, выносимые на защиту, выступления и обсуждения на научно-практических конференциях доказывают успешное решение научной задачи.

Автореферат отражает содержание диссертации в полном объеме, составлен в соответствии с требованиями.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа 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) является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения пациентов в критическом состоянии с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе персонализированного подхода к антиагрегантной

терапии, имеющем важное значение для клинической фармакологии и анестезиологии и реаниматологии.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях, 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 16.10.2024г.), 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).

26/05/2025

Официальный оппонент

Заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии

Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр

сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук (3.1.12 – Анестезиология и реаниматология)

Рыбка М.М.

Подпись доктора медицинских наук М.М. Рыбка заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр

сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор РАН.

Попов Д.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 121522, Россия, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Телефон: +7 (495) 414-77-71; +7(926) 255-28-90.

e-mail: mmrybka@bakulev.ru

Веб-сайт: <https://bakulev.ru>