

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой неврологии Факультета усовершенствования врачей, руководителя неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Чан Минь Дык на тему «Гемостаз в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (на фоне антикоагулянтной терапии)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. - неврология

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на достижения современной ангионеврологии в области диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний, острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Риск повторного сосудистого события у лиц, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку, повышается более чем в десять раз, поэтому ключевым аспектом становится проведение комплекса мероприятий по вторичной профилактике инсульта.

В клинической практике значительный вклад в снижение доли кардиоэмболического инсульта (КЭИ) приносят антикоагулянты. Недостатки пероральных антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К стали причиной разработки альтернативной терапии, которая вызывает специфическое ингибирование тромбина или фактора Ха. Их применение долгое время считалось крупным терапевтическим достижением, так как не требуется гемостазиологического мониторинга в отличие от варфарина. Тем не менее, КЭИ, несмотря на приём прямых пероральных антикоагулянтов

(ППАК), регистрируется у 2% пациентов с фибрилляцией предсердий, а риск повторного КЭИ на фоне терапии достигает 30%. При назначении ППАК в ряде случаев наблюдаются клинические осложнения (как геморрагические, так и ишемические), что требует дополнительного изучения и индивидуального подхода к терапии.

Свёртываемость крови в первую очередь регулируется с помощью циркулирующих факторов, особенности гемостатических функций тромбоцитов, компонентов стенки сосудов, а также целостности сосудов и состояния кровотока. Дисбаланс в системе гемостаза играет существенную роль в развитии, прогрессировании и клиническом исходе ИИ. В проведенных исследованиях были изучены агрегационная активность тромбоцитов и фактор Виллебранда при антикоагулянтной терапии у кардиологических больных без ИИ. Однако сравнительного клинко-лабораторного исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при лечении нефракционированным и низкомолекулярными гепаринами в острейшем и остром периодах ИИ ранее не проводилось. Также не изучены дозозависимость и длительность приёма ППАК, которые могут быть основаны на гемостазиологическом мониторинге.

Таким образом, диссертационная работа Минь Дык Чан, целью которой является изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем, остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии, представляется актуальной и имеет большое научно-практическое значение.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Минь Дык Чан является научно-практическим исследованием и соответствует современным требованиям. Автор провёл детальный анализ научной литературы о системе гемостазе и ее изменении у

больных с ИИ на фоне антикоагулянтной терапии. Автором методологически корректно сформулированы цель и задачи исследования. Дизайн и методы исследования соответствует задачам работы и информативно представлены. Научные положения, выводы и рекомендации, сделанные в диссертации, опираются на фактические данные, полностью отражённые в рисунках и таблицах, что соответствуют поставленным цели и задачам. Таким образом, можно сделать вывод о полной обоснованности полученных результатов.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Достоверность результатов научно-квалификационной работы Минь Дык Чан обусловлена применением современных и информативных методов исследования, адекватным выбором методики статистического анализа, соблюдением принципов доказательной медицины. Заключение, выводы и практические рекомендации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов.

В ходе диссертационного исследования Минь Дык Чан были продемонстрированы у больных в остром и раннем восстановительном периодах некардиоэмболического и кардиоэмболического ИИ динамические изменения параметров индуцированной агрегации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции, которые отражают степень протромботического состояния. Была выявлена характеристика взаимосвязи активности фактора Виллебранда с обширностью пораженных областей вещества мозга в бассейне средней мозговой артерии, а также с показателями степени аортального стеноза, по данным инструментальных методов исследований, у больных в остром периоде заболевания.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Полученные в ходе диссертационной работы данные позволили автору на основании проведенных диагностических исследований оптимизировать подходы к назначению парентеральной антикоагулянтной терапии в острейшем и остром периодах ИИ. Важно отметить, что в работе приведены сведения о динамических изменениях агрегационной активности тромбоцитов, фактора Виллебранда, протеина С и антитромбина-III, которые могут быть использованы для прогноза неблагоприятных сосудистых событий на фоне проводимой гепаринотерапии. Определение безопасности и эффективности ингибитора Ха фактора при изучении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и эндогенных антикоагулянтов с целью проведения вторичной профилактики ишемического инсульта имеет научно-практическое значение.

Таким образом, результаты проведенного исследования могут быть рекомендованы для использования в клинической практике и научно-исследовательских лабораториях, а также в педагогическом процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «Неврология».

СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация построена по традиционному плану и изложена на 173 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, 3 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, подробных клинических наблюдений, проиллюстрирована 28 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 189 источников (40 отечественных

и 149 зарубежных). Изложение материала диссертации полностью отвечает требованиям Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России.

Во введении представлены актуальность работы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость исследования. Указаны основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и внедрение в практику научно-квалификационной работы.

Первая глава (обзор литературы) содержит анализ научных работ, большинство которых опубликованы в последние годы, и в достаточной мере дана оценка современного состояния исследований по теме диссертации. Приведены вопросы патофизиологии ишемического повреждения головного мозга, формирования тромбов и эмболов в патогенезе кардиоэмболического и некардиоэмболического ишемического инсульта. Анализируются работы по системе гемостаза при ишемическом инсульте и антикоагулянтной терапии в остром и раннем восстановительном его периоде. Обзор доступно изложен, написан хорошим литературным языком.

В главе «Материалы и методы» четко сформулированы критерии включения и исключения пациентов. Дизайн исследования не вызывает возражений. Описание материала и методов работы представлено грамотно и четко. В работе подробно описаны применяемые статистические методы обработки результатов, которые являются современными и грамотно подобранными.

В третьей, четвертой и пятой главах отражены результаты собственных исследований, имеющие достаточный объем клинических и лабораторно-инструментальных данных. В 3 и 4 главах описаны клинико-неврологические, инструментальные методы диагностики и гемостаз в острейшем и остром периодах некардиоэмболического и кардиоэмболического подтипов ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии. Описаны очаговые изменения головного мозга по данным нейровизуализации и результаты ультразвуковых методов исследования. Особый интерес представляют сведения о динамике гемостаза

в зависимости от тяжести течения КЭИ на фоне парентеральной антикоагулянтной терапии, а также сравнительный анализ параметров гемостаза у кардиоэмболических больных на фоне терапии низкомолекулярными и нефракционированным гепаринами. В главе 5 дана оценка динамики функциональной активности больных, сосудистотромбоцитарного гемостаза и эндогенных антикоагулянтов в раннем восстановительном периоде ИИ на фоне прямых пероральных антикоагулянтов.

Глава «Заключение» посвящена критическому осмыслению полученных в ходе исследования результатов, а также их сравнению с данными других авторов, которые изучали сходные проблемы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Автореферат содержит все необходимые разделы и является кратким изложением основных результатов диссертационной работы, аккуратно оформлен и соответствует предъявляемым требованиям. Материалы диссертации отражены в 8 печатных работах, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях ВАК, получен 1 патент на изобретение.

ЗАМЕЧАНИЯ К ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку выполненной работы нет. Отмечены незначительные стилистические погрешности. Указанные замечания не лишают диссертационную работу своей научно-практической значимости.

В ходе изучения диссертационного исследования возникло несколько вопросов:

1. В исследовании выявлено, что у 52.4% пациентов в восстановительном периоде сохраняется высокая ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция на фоне терапии антикоагулянтами. Какие конкретные

клинические решения, по Вашему мнению, должны следовать за этим лабораторным обнаружением «тромботической готовности»? Следует ли в таких случаях менять препарат, увеличивать дозу ППАК или добавлять антиагрегантную терапию (например, клопидогрел), невзирая на повышенный риск кровотечений?

2. В работе группа пациентов, получавших ППАК в остром периоде КЭИ, была сравнительно небольшой (n=6), и в ней не проводился детальный анализ в подгруппах (ривароксабан, апиксабан, дабигатран). Планируется ли в дальнейшем расширенное исследование, направленное на сравнение влияния разных классов ППАК (ингибиторы Ха фактора vs. прямой ингибитор тромбина) на параметры гемостаза в остром периоде инсульта?

Заданные вопросы отражают интерес к представленной работе и отнюдь не снижают её научной и практической ценности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Чан Минь Дык «Гемостаз в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (на фоне антикоагулянтной терапии)», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Георгия Гагиковича Авакяна, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных для неврологии научных задач – оценка системы гемостаза и оптимизация мероприятий по вторичной профилактике ишемического инсульта в остром и раннем восстановительном периодах на фоне антикоагулянтной терапии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Чан Минь Дык полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г., № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Чан Минь Дык, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой неврологии ФУВ,
руководитель неврологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

С.В. Котов

Подпись д.м.н., профессора С.В. Котова заверяю

Учёный Секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

доктор медицинских наук, профессор

«17» 09 2025 г.



Н.Ф. Берестень

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru