

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор И.Н. Староверов



2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Инсульт является второй по значимости причиной смерти и смертности в мире. Около половины пациентов, переживших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, подвергаются повышенному риску повторного инсульта в течение от нескольких дней или недель до нескольких лет после первоначального события. Самая высокая частота развития повторных инсультов наблюдается при атеросклерозе крупных артерий и кардиоэмболическим инсульте. Вторичная профилактика имеет решающее значение для снижения частоты рецидивов ишемического инсульта. У пациентов с инсультом, вызванным кардиоэмболическим источником

высокого риска, таким как фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия является оптимальной стратегией. Но, несмотря на крайнюю целесообразность и результативность парентеральной антикоагулянтной терапии в острейшем и остром периодах подтвержденного кардиоэмболического инсульта, в настоящее время длительность и дозозависимость гепаринотерапии в раннем периоде ишемического инсульта вызывает ряд спорных вопросов.

Известно, что гемостатический дисбаланс играет ключевую роль в патофизиологии ишемического инсульта. Концентрация в плазме крови гемостатических маркеров связана с риском инсульта, риском повторных событий и функциональными исходами. Тромбоциты играют ключевую роль в тромбоэмболических заболеваниях и участвуют в патофизиологическом каскаде, приводящем к ишемическому инсульту.

Диссертационная работа Чан Минь Дык посвящена изучению системы гемостаза в различные периоды у пациентов с ишемическим инсультом, ее прогностической значимости при некардиоэмболическом и кардиоэмболическом подтипах на фоне антикоагулянтной терапии. Исследование функциональной активности тромбоцитов, фактора Виллебранда, физиологических антикоагулянтов в острейшем, остром и раннем восстановительном периодах ИИ, оценка взаимосвязь этих маркёров гемостаза с клинико-инструментальными показателями, выполненная Чан Минь Дык, является важной задачей неврологии, в связи с чем данная диссертационная работа представляется особенно актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Чан М.Д. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе на достаточном материале у пациентов с ишемическим инсультом на фоне проводимой антикоагулянтной терапии в динамике оценены основные показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологические антикоагулянты в острейшем, остром и раннем восстановительном периодах. Диссертант в ходе проведенного исследования у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, с некардиоэмболическим и кардиоэмболическим ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периодах выделил основные показатели системы гемостаза, такие как, индуцированная агрегация тромбоцитов, прежде всего на ристоцетин, изменения активности фактора Виллебранда и эндогенных антикоагулянтов в качестве прогностических маркеров, отражающих степень протромботического состояния крови.

Также показано, что применение прямых пероральных антикоагулянтов в качестве первичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения достоверно уменьшает выраженность неврологического дефицита и функциональных нарушений, оцененных по шкалам NIHSS и Рэнкина, у больных в острейшем периоде кардиоэмболического инсульта.

Автором отмечена взаимосвязь активности фактора Виллебранда с размерами ишемического повреждения головного мозга в острейшем периоде инсульта, что указывает на патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в развитии ишемических инсультов.

Значимость для науки и практики полученных автором

Результаты проведенного исследования показали вариабельность антитромботической активности гепаринотерапии, что требует мониторинга за показателями свертывающей системы, антитромбином-III, количеством и агрегационной активностью тромбоцитов, и активностью фактор Виллебранда для более раннего выявления нарушений системы гемостаза. Полученные

данные о различных степенях изменений нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта дают возможность персонифицировать назначение парентеральной антикоагулянтной терапии. Выявление у тяжёлых больных с кардиоэмболическим инсультом низкой активности эндогенных антикоагулянтов при назначении гепаринотерапии подтверждает обосновать применения трансфузии свежезамороженной плазмы или добавление к проводимой терапии концентратов антитромбина-III или протеина С.

На основании проведенного исследования с трехкратным мониторингом агрегационной активности тромбоцитов, фактора Виллебранда и физиологических антикоагулянтов Чан М.Д. представил рекомендации, которые будут способствовать оценке безопасности и эффективности применения прямых пероральных антикоагулянтов, в частности ингибитора Ха фактора с целью индивидуализируемого проведения вторичной профилактики ишемического инсульта.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений. В диссертационное исследование было включено 129 пациента в возрасте от 50 до 90 лет с кардиоэмболическим и некардиоэмболическим ишемическими инсультами, которые были обследованы в острейший, острый и ранний восстановительный периоды и группа сравнения – пациенты с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Использованы современные клинические, инструментальные методы исследования, адекватные поставленной цели и задачам. Всем пациентам помимо неврологического осмотра, проводились инструментальные методы исследования – КТ/МРТ головного мозга с последующим измерением ранних признаков инфаркта головного мозга по

шкале ASPECTS, ультразвуковые методы оценки и углубленное исследование различных параметров свертывающей системы, а также показателей эндотелиальной дисфункции. Проведен глубокий статистический анализ полученных данных.

Выводы и рекомендации логично следуют из полученных данных, результаты можно охарактеризовать как научно-обоснованные, обеспечивающее решение важных прикладных задач в области неврологии.

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования были представлены на конференциях и конгрессах различного уровня. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК РФ (K1, K2) – 4 статьи.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), а также в практической работе неврологических отделений ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Основные результаты диссертации могут быть рекомендованы к использованию в образовательном и научном процессе в медицинских вузах, а также в рамках непрерывного медицинского образования. Выводы и практические рекомендации рекомендуются к внедрению в практической деятельности врачами неврологами, терапевтами, врачами общей врачебной практики для персонифицированного подхода к первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта.

Личный вклад автора

Чан М.Д. принял участие в разработке цели, задач, дизайна исследования, поиске и анализе отечественной и зарубежной литературы по изучаемой

проблеме, на основании которого написан обзор. Самостоятельно осуществлялся отбор материала, проведен клинический осмотр пациентов. Автором была освоена методика и выполнено лабораторное исследование агрегационной активности тромбоцитов, фактора Виллебранда и физиологических антикоагулянтов, создана база данных, проведена статистическая обработка и систематизация полученных результатов, подготовка научных статей, тезисов и докладов, подготовка текста диссертации, разработка практических рекомендаций.

Достоинства и замечания содержанию и оформлению диссертации

Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы с рассмотрением этиопатогенеза ишемического инсульта, углубленной характеристики такого фактора риска, как фибрилляции предсердий, особенностей системы гемостаза, главы материалов и методов исследования, глав полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 30 рисунками и 28 таблицами. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста. Библиографический указатель включает 189 источников (из них 40 отечественных и 149 зарубежных).

Введение содержит актуальность, цель и задачи исследования, научную и практическую значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Обзор литературы в полном объеме отражает суть диссертационной работы, содержит современные представления и приведены актуальные данные о проблематике исследования.

В главе, содержащей общую характеристику материала и методов исследования, представлены дизайн исследования, критерии включения/исключения, полная информация о проведенной работе, что позволяет составить исчерпывающее представление об условиях исследования.

В последующих главах представлены результаты собственных исследований, проведен детальный анализ полученных данных, содержится полное, логичное и последовательное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с уже имеющимися материалами по изучаемой проблеме. Каждый раздел диссертационной работы содержит подробную и аргументированную информацию, способствующую глубокому пониманию исследуемой проблематики.

Заслуживает внимания наличие обширного библиографического списка, включающего как отечественные, так и иностранные источники, что свидетельствует о тщательном изучении автором существующей литературы по теме и стремлении к комплексному анализу исследуемой проблемы.

Диссертационная работа М.Д. Чан характеризуется комплексным подходом к изучению системы гемостаза у больных с некардиоэмболическим и кардиоэмболическим ишемическим инсультом на фоне антикоагулянтной терапии. Это позволило автору сформулировать новые научные положения и практические рекомендации, имеющие значительную научную и клиническую ценность.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам. Следует отметить высокий уровень организации исследовательского процесса и анализа полученных данных, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов диссертации. Автором продемонстрирована способность к самостоятельному научному мышлению, а также умение грамотно и аргументированно излагать свои мысли.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

По ходу написания работы встречаются стилистические погрешности. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли 3 вопроса:

1. У пациентов с кардиоэмболическим и некардиоэмболическим подтипами ишемического инсульта были ли в анамнезе указания на ранее перенесенный инфаркт миокарда?

2. Кроме фибрилляции предсердий у пациентов с кардиоэмболическим инсультом были ли другие источники высокого кардиоэмболического риска? Если – да, то какие?
3. Оценивали ли пациентов на наличие наследственных тромбофилий, в первую очередь на фактор V Лейдена и мутацию гена протромбина?

Сделанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают научной ценности, теоретической и практической значимости работы.

Заключение

Диссертационная работа Чан Минь Дык на тему «Гемостаз в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (на фоне антикоагулянтной терапии)» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной неврологической задачи – динамическая оценка значимых маркёров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и физиологических антикоагулянтов у пациентов с кардиоэмболическим и некардиоэмболически ишемическим инсультом на фоне проводимой антикоагулянтной терапии и выделение прогностически значимых показателей системы гемостаза для выявления гепаринорезистентности и предотвращение рикошетной гиперкоагуляции.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), в области исследований: Сосудистые заболевания нервной системы. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, методической проработке, объему проведенного исследования, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов полностью соответствует требованиям, установленным п. 9. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от

28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Чан Минь Дык достоин присуждения искомой ученой степени по специальности: 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Чан Минь Дык обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России протокол № 15 от «19» сентября 2025 года. Отзыв направляется в диссертационный совет 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

«19» 09 2025 г.

Наталья Вячеславовна Пизова

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных

Наталья Вячеславовна Пизова

Подпись профессора кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Н.В. Пизовой заверяю:

Учёный секретарь ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор



Ирина Михайловна Мельникова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: +7(4852) 30-56-41

Электронная почта: rector@ysmu.ru

Сайт: <https://ysmu.ru/>