

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Поваляева Никиты Михайловича  
**«Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови»**,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация Поваляева Никиты Михайловича посвящена изучению предикторов эмболических событий для оценки эмболического риска при инфекционном эндокардите (ИЭ). На сегодняшний день отмечается тенденция к росту заболеваемости как в мире, так и в Российской Федерации, несмотря на достижения современной медицины. Эмболические события являются одним из грозных осложнений заболеваний и одной из основных причин летальности (наряду с септическими осложнениями и сердечной недостаточностью). Система гемостаза – ключевой компонент в патогенезе эмболических событий. Наличие многочисленных и иногда разнонаправленных нарушений в системе гемостаза при ИЭ не вызывает сомнений, что подтверждено результатами множества исследований как отечественных, так и зарубежных. Однако, среди авторов нет единого мнения относительно трактовки указанных нарушений, а также тех лабораторных параметров оценки, которые могли бы лечь в основу прогнозирования эмболических событий и геморрагических осложнений при ИЭ. Вышеуказанные факты во многом определяют актуальность диссертационного исследования.

Автором впервые в отечественной и мировой практике изучены интегральные тесты, оценивающие гемостатические нарушения при ИЭ,

функциональная активность тромбоцитов, предпринята попытка изучения взаимосвязи указанных нарушений с факторов. Соискателем отмечено большое распространение нарушений гемостаза. Клинически значимые нарушения чаще представлены эмболическими событиями (49,42%), реже – кровотечениями (26,64%). Диссертантом подтверждена ассоциация эмболических событий при ИЭ с высокой летальностью, установлены независимые предикторы повторных эмболий. Впервые в отечественной практике проведена сравнительная оценка диагностической ценности французского и итальянского калькуляторов эмболического риска.

Метод проточной цитометрии для оценки функциональной активности тромбоцитов показал тенденцию к гиперкоагуляции и преактивации тромбоцитов у пациентов с ИЭ. Также впервые на популяции больных ИЭ были оценены методы тромбодинамики и тромбоэластограммы. В проведенном генетическом исследовании не было выявлено достоверной связи эмболических событий при ИЭ с наличием полиморфизмов 7 генов белков системы гемостаза. Автором подтверждена связь проведенного кардиохирургического вмешательства с меньшей госпитальной летальностью, но не с более низким риском эмболических события. Что, однако, не является поводом к невыполнению кардиохирургического вмешательства при наличии показаний, указанных в международных рекомендациях.

Достоверность результатов определяется тщательно продуманным дизайном исследования, наличием достаточной и репрезентативной выборки пациентов, адекватным объемом групп. Выбранные методы исследования полностью соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным изысканиям такого рода. Статистический анализ проведен с

использованием адекватных методов современной медико-биологической статистики.

Автореферат диссертации полностью отражает основные научные положения диссертационной работы, соответствует требованиям оформления. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют цели и поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования полноценно представлены в публикациях как в отечественных, так и в зарубежных изданиях. Автором опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS и 1 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертационное исследование Поваляева Никиты Михайловича на тему «Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в которой решена актуальная задача исследования показателей гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирования риска эмболических событий. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, методологическому уровню и практической значимости полностью соответствует требованиям раздела II пункта 2.2 Положения о присуждении ученых степеней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский

университет дружбы народов» (РУДН), утверждённого Учёным советом РУДН 23.09.2019, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достойной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Кандидат медицинских наук, (научная специальность 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия), старший научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии клапанов института коронарной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России



Кахкцян Павел Варздатович

подпись с.н.с. Кахкцяна П.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, доктор медицинских наук,



Сокольская Надежда Олеговна

Дата: «27» октября 2022 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119049, Москва, Ленинский пр-кт, 8. +7 (495) 268-03-28, [info@bakulev.ru](mailto:info@bakulev.ru), <https://bakulev.ru/>

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Поваляева Никиты Михайловича  
**«Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови»,**  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, обнаруживающее тенденцию к росту в различных группах населения, как в мире, так и в Российской Федерации, и, несмотря на достижения современной медицины, характеризующееся высоким уровнем летальности и инвалидизации перенесших его пациентов. Одним из наиболее грозных осложнений, определяющим неблагоприятный прогноз при ИЭ, являются эмболические осложнения, а важным звеном патогенеза – нарушения в системе гемостаза. Данные литературы по этой проблеме свидетельствуют о значительной частоте эмболических событий при ИЭ, ключевой роли эмболий при различной локализации клапанного поражения в неблагоприятном прогнозе и исходе заболевания. Наличие многочисленных и разнообразных нарушений в системе гемостаза при ИЭ не вызывает сомнений и подтверждено результатами отечественных и зарубежных исследований. В то же время следует признать отсутствие единой концепции трактовки указанных нарушений, а также тех параметров их оценки, которые могли бы лечь в основу прогнозирования эмболических событий и геморрагических осложнений при ИЭ и разработки методов их коррекции.

Диссертационное исследование Поваляева Никиты Михайловича посвящено актуальной задаче современной медицины – изучению нарушений в системе гемостаза при ИЭ и прогнозированию риска эмболических событий. Автором исследования изучены интегральные тесты, оценивающие нарушения в системе гемостаза при ИЭ, функциональная активность тромбоцитов,

предпринята попытка изучения взаимосвязи указанных нарушений и генетического полиморфизма белков свертывающей системы с риском эмболий у пациентов с ИЭ.

В ретроспективное исследование включено 259 взрослых пациентов, госпитализированных по поводу активного ИЭ, в проспективное - 37 пациентов с ИЭ. Помимо полноценного клинического и дополнительного обследований у всех пациентов в объеме, достаточном для диагностики ИЭ, у пациентов проспективной части исследования изучены показатели гемостаза методами тромбодинамики, тромбоэластографии, проточной цитометрии (оценка функциональной активности тромбоцитов).

Для обработки полученных результатов диссертантом использованы современные и адекватные поставленным задачам статистические методы. Автором исследования установлена значительная частота эмболических событий при ИЭ, соответствующая данным литературы. При этом отмечены клинически значимые нарушения гемостаза у 69,11%, чаще представленные эмболическими событиями (49,42%), реже – геморрагическими проявлениями (26,64%), а также наличие гиперкоагуляции более чем у половины пациентов с ИЭ. Подтверждена ассоциация эмболических событий при ИЭ с высокой летальностью, установлены независимые предикторы повторных эмболий. Проведена сравнительная оценка диагностической ценности французского и итальянского калькуляторов эмболического риска, их эффективность оценена как средняя. Установлена тенденция к гиперкоагуляции и преактивации тромбоцитов у пациентов с ИЭ, включенных в исследование, по данным тестов тромбодинамики, функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии, тромбоэластограммы. В то же время автором работы не выявлено достоверной связи эмболических событий при ИЭ с наличием полиморфизмов 7 генов белков свертывающей системы крови. Однако, учитывая многочисленность и разнообразие указанных факторов, и относительно небольшое количество пациентов для оценки таких взаимосвязей, это направление исследования представляется перспективным и может быть в дальнейшем продолжено.

Автором диссертационного исследования получены новые данные, свидетельствующие о важности разработки оптимальной шкалы риска эмболических событий у пациентов с ИЭ с целью определения прогноза и профилактики.

Автореферат диссертации полностью отражает основные научные положения диссертационной работы, соответствует требованиям оформления. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют цели и поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования достаточно представлены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 1 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК Минобрнауки РФ, 3 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS.

На основании анализа информации, изложенной в автореферате, можно сделать заключение, что диссертационное исследование Поваляева Никиты Михайловича на тему «Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в которой решена актуальная задача современной клинической медицины. Диссертация, насколько можно судить по содержанию автореферата, по своей актуальности, новизне, научно-методическому уровню и практической значимости полностью соответствует требованиям раздела II пункта 2.2 Положения о присуждении ученых степеней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), утверждённого Учёным советом РУДН 23.09.2019, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин

искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.  
Внутренние болезни.

Кандидат медицинских наук, доцент

(научная специальность 3.1.18. Внутренние болезни)

Доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Российской Федерации

Пономарева Елена Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Саратовский государственный медицинский  
университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.

410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул.  
Большая Казачья, 112, e-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru), телефон: +7(8452)-27-33-70.

подпись доцента Пономаревой Е.Ю. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский

ГМУ им. В.И.Разумовского

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Липатова Татьяна Евгеньевна

«25» октябрь 2022 г.



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Поваляева Никиты Михайловича **«Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### **Актуальность темы исследования.**

Инфекционный эндокардит – тяжёлое септическое заболевание сердечно-сосудистой системы, характеризующееся высокой заболеваемостью и летальностью. Заболевание характеризуется тяжёлым течением и в большинстве случаев требуется длительное стационарное лечение, что приводит к большим издержкам в здравоохранении. Наиболее частыми осложнениями, определяющими неблагоприятный исход, являются прогрессирование инфекции, сердечная недостаточность и эмболические события. Система гемостаза – ключевой компонент в патогенезе эмболических событий. Наличие многочисленных нарушений в системе гемостаза при ИЭ не вызывает сомнений, что подтверждено результатами множества исследований как отечественных, так и зарубежных. Однако, среди авторов нет единого мнения относительно трактовки указанных нарушений. Для оценки эмболического риска разработано две модели: французский и итальянский калькуляторы риска. Они упоминаются в рекомендациях Европейского общества кардиологов, однако не рекомендуются к рутинному использованию из-за недостаточной апробации. Врожденные особенности гемостаза, в том числе полиморфизмы различных генов свёртывающей системы крови, изучены не до конца, что представляет большой интерес для изучения. Методы

профилактики эмболических осложнений пока включают только адекватное лечение ИЭ: эффективная антимикробная терапия, оперативное вмешательство по показаниям. Пока не найдено каких-либо специфических мер профилактики эмболических событий. С учётом вышеизложенного, актуальность диссертационной работы Поваляева Никиты Михайловича не вызывает сомнений.

### **Научная новизна**

Поваляевым Н.М. впервые в отечественной и мировой практике изучены интегральные тесты, оценивающие гемостатические нарушения при ИЭ, функциональная активность тромбоцитов, предпринята попытка изучения взаимосвязи указанных нарушений с развитием эмболическими событиями. Метод проточной цитометрии для оценки функциональной активности тромбоцитов показал тенденцию к гиперкоагуляции и преактивации тромбоцитов у пациентов с ИЭ. Автором диссертации отмечено большое распространение нарушений гемостаза, которые чаще были представлены эмболическими событиями (49,42%), реже – кровотечениями (26,64%). Впервые в отечественной практике проведена сравнительная оценка диагностической ценности французского и итальянского калькуляторов эмболического риска. Соискателем подтверждена ассоциация эмболических событий при ИЭ с высокой летальностью, а также установлены независимые предикторы повторных эмболий. В проведенном генетическом исследовании не было выявлено достоверной связи эмболических событий при ИЭ с наличием полиморфизмов 7 генов белков системы гемостаза.

**Достоверность результатов** определяется тщательно продуманным дизайном исследования, наличием достаточной и репрезентативной выборки пациентов, адекватным объёмом групп. Выбранные методы исследования

полностью соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным изысканиям такого рода. Статистический анализ проведён с использованием адекватных методов современной медико-биологической статистики. Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют цели и поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования неоднократно обсуждены на отечественных и международных конференциях и достаточно полно представлены в публикациях, опубликовано 11 печатных работ, в том числе и в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS.

### **Заключение**

Содержание автореферата соответствует основным положениями диссертации, а сама диссертация соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Диссертационное исследование Поваляева Никиты Михайловича на тему «Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в которой решена актуальная задача исследования показателей гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирования риска эмболических событий. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, методологическому уровню и практической значимости полностью соответствует требованиям раздела II пункта 2.2 Положения о присуждении ученых степеней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), утверждённого Учёным советом РУДН

23.09.2019, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин  
искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.  
Внутренние болезни.

Кандидат медицинских наук, (научная специальность 3.3.6 – Клиническая  
фармакология), доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО  
СГМУ Минздрава России



Данилов Андрей Игоревич

подпись доцента Данилова А.И. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, кандидат  
медицинских наук, доцент



Петров Владимир Сергеевич

Дата: « \_\_\_\_\_ » 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации. 214019, Россия, ЦФО, Смоленская область, г. Смоленск, улица  
Крупской, дом 28. (4812) 55-02-75, [adm@smolgmu.ru](mailto:adm@smolgmu.ru), <http://smolgmu.ru/>