

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»

доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев



2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о научно-практической значимости диссертационной работы Даабуль Ирины Сергеевны «Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертации

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца и ее распространенность продолжает неуклонно расти. А скорость клубочковой фильтрации (СКФ) после достижения 50 лет ежегодно снижается, поэтому число пациентов с ФП и хронической болезнью почек (ХБП) прогрессивно увеличивается. Пациенты с сочетанием ФП и ХБП представляют особую группу. При наличии дисфункции почек на всех стадиях ХБП наблюдаются изменения в системе гемостаза, характеризующиеся как повышением протромбогенной активности, так и развитием коагулопатии. В связи с этим риск развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), как и риск кровотечений, становится значительно выше у пациентов с ФП и сопутствующей дисфункцией почек. Результаты четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали преимущества прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) по сравнению с варфарином, однако в данные исследования пациенты с выраженной ХБП включались в ограниченном количестве. Несмотря на то, что ПОАК уверенно вытесняют традиционный варфарин из клинической практики в силу имеющихся у них преимуществ, представители данного класса препаратов в большей или меньшей

степени выводятся почками. Игнорирование рекомендаций по снижению дозы ПОАК у пациентов с нарушенной функцией почек может приводить к повышению риска кровотечений, и, наоборот, некорректное снижение дозы без четких показаний может уменьшить антикоагулянтный эффект ПОАК. В этой связи оценка эффективности и безопасности терапии оральными антикоагулянтами (ОАК), а также возможного влияния ОАК на функцию почек при их долгосрочном приеме у пациентов с ХБП являются весьма актуальными.

Диссертационная работа Даабуль И.С. посвящена оценке динамики почечной функции на фоне приема ОАК (как ПОАК, так и варфарина) в течение 10 месяцев наблюдения, эффективности и безопасности ОАК у пациентов с недиализной ХБП, в большинстве своем получающих сопутствующую нефропротективную терапию.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые проведено прямое сопоставление ПОАК у пациентов с ХБП 1–4 стадий, проспективно проанализирована динамика почечной функции на фоне приема различных оральных антикоагулянтов в течение 10 месяцев наблюдения, проведена оценка эффективности и безопасности различных ОАК у пациентов с ФП и нарушением функции почек.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Даабуль И.С. представляет несомненную научно-практическую ценность, прежде всего, для кардиологов и терапевтов, чаще других специалистов сталкивающихся с данными пациентами в повседневной клинической практике. Полученные автором результаты могут помочь оптимизировать выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП, обеспечив баланс между рисками инсульта и геморрагических осложнений. Так, в результате проведенного исследования было установлено, что ни один из используемых антикоагулянтов достоверно не оказывал влияния на функцию почек, а оптимальное соотношение эффективности и безопасности при назначении антикоагулянтной терапии больным с ФП и дисфункцией почек наиболее вероятно может быть достигнуто при назначении адекватных доз дабигатрана или апиксабана. В целом же продемонстрировано, что прием антикоагулянтной терапии не приводит к ухудшению фильтрационной способности почек, а терапия любыми ОАК при недиализной ХБП

эффективна и может быть достаточно безопасной при регулярном наблюдении за пациентами и коррекции модифицируемых факторов риска.

Полученные автором результаты могут быть использованы для последующих научных исследований возможностей применения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Даабуль И. С. «Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии» выполнена в соответствии с основными направлениями исследований кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 14.01.05 – кардиология (5, 14 пункты паспорта специальности).

Личный вклад автора

Автор работы лично участвовала в определении темы исследования, планировании его проведения, постановке цели и задач. Даабуль И.С. самостоятельно проводила отбор пациентов для участия в настоящем исследовании, обследовала и вела данных больных в течение всего периода наблюдения, при необходимости корректировала сопутствующую терапию. Автор самостоятельно систематизировала и анализировала полученные данные, а также активно докладывала полученные в исследовании результаты на конференциях и в научных статьях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации настоящей диссертации могут быть использованы в повседневной работе врачей кардиологов, терапевтов, а также специалистов других профилей, участвующих как непосредственно в назначении ОАК пациентам, так и наблюдающих таких больных. Результаты научно-исследовательской работы диссертанта используются в лечебной работе лечебно-диагностического и терапевтического отделений Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет). На кафедре факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) целесообразно продолжить работу по изучению использования различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП ввиду ее актуальности и практической значимости, а также ожидаемого расширения спектра доступных антикоагулянтных препаратов.

Печатные работы по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 4 из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий». Материалы диссертации были доложены на Российском конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (ESC Europrevent 2018, Любляна, Словения), на объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018).

Содержание диссертации

Диссертация построена по стандартному плану, изложена на 133 страницах, проиллюстрирована 26 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель содержит 165 литературных источников: 9 отечественных и 156 иностранных.

Во введении в полной мере отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы и личный вклад автора.

В обзоре литературы подробно представлена эпидемиология ФП и ХБП по отдельности и при их сочетании, рассматривается проблема использования любой антикоагулянтной терапии, в том числе и ПОАК, у пациентов с ХБП, отражается отсутствие полноценной доказательной базы, подкрепленной крупными РКИ, для данной когорты пациентов, освещаются особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП и оценки фильтрационной функции почек у пациентов, принимающих ПОАК.

В главе «Материалы и методы» приведены общая характеристика пациентов, критерии включения и исключения, представлены дизайн исследования, методы оценки

тромботических и геморрагических рисков, а также функции почек и использованные в работе методы статистической обработки.

Далее автором дана подробная клиническая характеристика всех включенных в исследование пациентов, которые были разделены на группы с сопутствующей ХБП и без нее, с подробным сравнением по основным эпидемиологическим показателям, шкалам тромботических и геморрагических рисков, расчетным показателям фильтрационной функции почек (КК по Кокрофту-Голту и СКФ по СКD-EPI), по сопутствующей патологии и терапии. Изучено изменение функции почек в динамике за период наблюдения. Отдельно рассмотрена группа пациентов с сочетанием ФП и ХБП, как представляющая особый интерес вследствие частой коморбидности и особенностей проведения антикоагулянтной терапии в данной когорте. Интересным является представленное в данной главе клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациентки с ФП и ХБП на фоне приема полной дозы одного из ПОАК. В настоящее время не существует четких рекомендаций по ведению больных в таких ситуациях, поэтому данная тематика может стать основой для последующих научных работ.

В обсуждении проводится анализ и сопоставление полученных результатов с данными мировой литературы. Выводы в полной мере отражают поставленные задачи. Практические рекомендации нацелены на увеличение продолжительности жизни и улучшение прогноза у пациентов с ФП и ХБП путем проведения адекватной антикоагулянтной терапии данным пациентам.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Непринципиальные замечания: в качестве основного замечания к работе следует отметить относительно небольшое количество больных и не очень продолжительный период наблюдения за пациентами, что имеет за собой объективные причины и не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов с ФП и ХБП, а также требует продолжения наблюдения и увеличения числа участников. Однако это не умаляет достоинств работы, полученных результатов и выводов, сделанных диссертантом, так как данное ограничение нашло отражение в тексте диссертации.

Следует отметить также, что подчеркиваемая автором роль адекватной нефропротективной терапии в предупреждении отрицательной динамики показателей функциональной способности почек у пациентов с ФП и недиализной ХБП, леченных ОАК, в работе осталась не подтвержденной. Прежде всего, само исследование не было спланировано с целью подтвердить это положение, а отсутствие данных о достигнутых уровнях артериального давления, липидов и гликемии не позволяет судить об адекватности проводимой нефропротекции. Обращает на себя внимание и разнонаправленность динамики показателей функции почек у пациентов с и без ХБП на фоне приема ОАК, хотя различия и были статистически недостоверны, полученные данные, безусловно, интересны и требуют дальнейшего изучения и анализа.

Имеющиеся замечания носят редакционный характер и могут быть представлены при подготовке к защите.

Заключение

Диссертационная работа Даабуль Ирины Сергеевны на тему «Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии», выполненная под научным руководством д.м.н. Напалкова Д.А., является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решается научная задача кардиологии по возможности использования различных антикоагулянтов у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП, проводится их прямое сопоставление у данных больных. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне и имеет большое практическое значение.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Даабуль Ирина Сергеевна, достойна присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Настоящий отзыв подготовлен доцентом кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук Ефремовцевой Мариной Алексеевной, обсужден и

утвержден на научной конференции заседания кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол №12 от «27» марта 2019 года.

Доцент кафедры внутренних болезней
с курсом кардиологии и функциональной
диагностики им. академика В.С. Моисеева
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук
(14.01.04—внутренние болезни)



М.А. Ефремовцева

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru