

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Дубининой Анны Владимировны на тему
«Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией
предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет
ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) по специальностям**

3.1.18. Внутренние болезни,

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Высокая распространенность фибрилляции предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца и взаимное утяжеление этих патологий обуславливают существенное медицинское и социальное бремя, поскольку у этих больных резко возрастают риски возникновения кардиоэмболического инсульта, тромботических событий, декомпенсации сердечной недостаточности и фатальных исходов. Обязательным компонентом при ведении данной категории пациентов является двойная антитромботическая терапия, включающая комбинацию прямого орального антикоагулянта (в частности, ривароксабана или апиксабана) и антиагреганта. Риски кровотечений при этом, несмотря на оптимизацию схем и уменьшение длительности комбинированной терапии, остаются как минимум в два раза выше, чем при монотерапии антикоагулянтами. Это обуславливает поиск и разработку новых инструментов прогнозирования нежелательных геморрагических событий. В этом контексте одним из многообещающих подходов является изучение полиморфизма генов, способных влиять на метаболизм ривароксабана и апиксабана. Не меньший интерес представляют лабораторные маркёры воспаления, повреждения и фиброза миокарда, чьи прогностические возможности в отношении геморрагических осложнений ещё требуют уточнения. Работа А.В. Дубининой, в которой анализируются взаимосвязи между клиническими данными, биомаркерами, инструментальными характеристиками миокарда, генетическими детерминантами и фармакокинетическими параметрами у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром — является весьма актуальной для современной кардиологии, терапии и клинической фармакологии.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений и заключается прежде всего в комплексном подходе к изучению факторов, которые потенциально могут рассматриваться в качестве «инструментов» модификации риска кровотечений на фоне двойной антитромботической терапии на основе ривароксабана и апиксабана (структура лекарственных назначений в реальной клинической практике,

маркеры низкоинтенсивного воспаления и фиброза, особенности ремоделирования миокарда, сопутствующие заболевания). При анализе фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей ИБС автором выявлена высокая распространенность ненадлежащих лекарственных назначений, полипрагмазии, не назначения или нарушения режима дозирования антикоагулянтов. У пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся на двойной антитромботической терапии после перенесенного острого коронарного синдрома, автором идентифицированы четыре статистически значимых фактора, ассоциированного с повышением риска геморрагических осложнений: уровень гемоглобина, анемия, наличие заболеваний щитовидной железы в анамнезе и прием левотироксина. Очень важной научной составляющей диссертационного исследования является анализ индивидуальных особенностей биотрансформации антитромботических препаратов с использованием современных возможностей фармакокинетического и фармакогенетического исследований. Были установлены следующие закономерности: носительство генотипа *ТС* по полиморфизму rs1128503 гена *ABCB1* сопряжено со статистически значимо более высокой остаточной равновесной концентрацией ривароксабана по сравнению с генотипами *ТТ* и *СС*, а минимальная концентрация клопидогрела оказалась статистически значимо выше у пациентов с кровотечениями в анамнезе, по сравнению с лицами без геморрагических эпизодов.

Автором четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, решение которых позволит повысить безопасность антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. О достоверности полученных выводов свидетельствует достаточное количество включенных в исследование пациентов. Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного с оценкой 767 историй болезней на предмет соответствия фармакотерапии STOPP/START-критериям у пожилых госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, и проспективного - с включением 105 пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, за которыми осуществлялось наблюдение в течение 16 недель. Следует отметить высокий научный уровень проведенного А.В. Дубининой исследования: использованы современные методы исследования, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография, полимеразная цепная реакция с аллельспецифической гибридизацией, определение концентрации высокочувствительных С-реактивного белка, тропонина Т, тропонина I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, а также эхокардиографическое исследование с применением методики спекл трекинг. Статистическая обработка данных выполнена с

использованием сертифицированной программы с применением актуальных методов, включая линейный и логистический регрессионные анализы.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, имеют высокую степень обоснованности и достоверности. Работа соответствует паспорту специальностей 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Изложенные в автореферате диссертации выводы соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы, отражают его суть, подтверждены большим объемом фактического материала.

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, и 3 публикации в сборниках материалов зарубежных конференций.

Полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Практическая ценность исследования заключается в обоснованности применения эхокардиографии по методике спекл-трекинг для уточнения структурно-функциональных нарушений у пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом. Кроме того, учитывая отсутствие убедительных данных о влиянии полиморфных вариантов изученных генов на риск кровотечений, автором не рекомендуется рутинный фармакогенетический анализ в клинической практике, что позволяет сконцентрировать внимание клинициста на динамическом клиническом и лабораторном мониторинге пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию, и избежать необоснованных экономических затрат и временных ресурсов.

Автореферат построен по традиционной схеме, полностью отражает все этапы исследования, представляет собой полноценный научно-исследовательский труд, выполненный на хорошем научном уровне с грамотным и логичным изложением материала. По содержанию и оформлению автореферата принципиальных замечаний не имеется.

Таким образом, диссертационное исследование Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для современной терапии и клинической фармакологии, и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Дубинина Анна Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

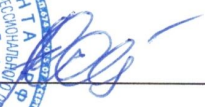
Доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), доцент,
профессор кафедры семейной медицины и терапии
ФГБУ ДПО «ЦГМА»

Управления делами Президента РФ  Барышникова Галина
Анатольевна

Подпись д.м.н., доцента Г.А. Барышниковой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ ДПО «ЦГМА»
Управления делами Президента РФ
Доцент, к.м.н.



 Сычев Андрей Владимирович

« 14 » сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного
профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, ул. Маршала Тимошенко
д.19, с.1А;
Тел.: +7 (499) 149-58-27, e-mail: info@cgma.su