

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России

д.м.н., доцент

Мирзаев Карин Бадавиевич



Скоп 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Кочетковой Елены Константиновны на тему «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Последнее десятилетие ознаменовалось революционным изменением возможностей антикоагулянтной терапии за счет разработки и внедрения в клиническую практику прямых ингибиторов факторов свертывания крови для перорального приема. Накоплена доказательная база, позволяющая использовать эти лекарственные средства в лечебных и профилактических целях как альтернативу или даже приоритетно относительно антагонистов витамина К. Эффективность и безопасность ингибиторов Ха фактора в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий установлены в крупных клинических исследованиях третьей фазы и подтверждены в исследованиях, проводившихся в обычной клинической практике. Тем не менее, при их применении существует возможность как недостаточной эффективности, так и развития кровотечений, что требует совершенствования методов контроля терапии ингибиторами Ха фактора для повышения безопасности терапии. Одним из перспективных методов является измерение остаточной анти-Ха активности, которую определяют при лечении низкомолекулярными гепаринами, в то время как возможность применения этого показателя при лечении ривароксабаном и аликсабаном пока изучается.

На эффективность и безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов в клинической практике могут оказывать влияние различные факторы, такие как неадекватная оценка клинической ситуации и индивидуальных рисков, несовершенство шкал, низкая приверженность к терапии и прочее. Это указывает на целесообразность терапевтического лекарственного мониторинга лечения данными препаратами у пациентов с фибрилляцией предсердий, хотя этот вопрос остается спорным, а общепринятый метод оценки антикоагулянтного действия прямых оральных антикоагулянтов отсутствует.

Принимая во внимание данные факты можно утверждать, что диссертационная работа Кочетковой Елены Константиновны посвящена важной и недостаточно изученной теме – повышению эффективности оценки риска развития нежелательных лекарственных реакций при применении ингибиторов Ха за счет оценки уровня анти-Ха активности и X фактора. Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений в условиях применения ингибиторов Ха фактора, в частности при фибрилляции предсердий, разработка критериев для оценки анти-Ха активности и уровня X фактора является актуальной и практически значимой задачей.

Связь работы с планом соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кочетковой Е.К. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Кочетковой Е.К. не вызывает сомнений и обусловлена тем, что впервые изучено изменение уровня X фактора у больных с фибрилляцией предсердий, принимающих его ингибиторы. Установлено, что у 43,5% лиц, получающих апиксабан и 51,8% - ривароксабан, концентрация X фактора свертывания превышает референтные значения.

Установлено, что у пациентов, получающих ингибиторы Ха фактора, отмечается значительное колебания анти-Ха активности при одинаковой

принимаемой дозе препаратов. Автором показано, что уровень анти-Ха активности и концентрации X фактора могут оказывать влияние друг на друга.

Доказано, что X фактор свертывания крови является самостоятельным фактором риска нежелательных реакций при приеме его ингибиторов пациентами с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Кочетковой Е.К, обладает высокой научно-практической ценностью. Результаты исследования расширяют подходы к мониторингу безопасности терапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих ингибиторы Ха фактора. Автором впервые изучены особенности изменений уровня X фактора и анти-Ха активности у таких пациентов, что позволило выявить значительные колебания этих показателей и их влияние на риск развития нежелательных реакций, включая малые кровотечения, а также на показатели эффективности, то есть тромботические осложнения.

Диссертантом продемонстрированы возможности использования методики количественного определения уровня X фактора и анти-Ха активности, предложены референтные значения для оценки их изменений. Определение анти-Ха активности и концентрации X фактора возможно в условиях большинства лечебно-профилактических учреждений, что может позволить своевременно идентифицировать пациентов группы риска.

Результаты диссертационного исследования подтверждают, что повышенный уровень X фактора ассоциирован с увеличением риска тромботических осложнений, а снижение этого показателя связано с высоким риском малых кровотечений. Практическая значимость работы заключается в возможности использования выявленных биомаркеров для оптимизации антикоагулянтной терапии и снижения числа ее осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит основная роль в выполнении данной работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ литературы по изучаемой теме, включение больных в исследование и ведение их на всех этапах исследования, сбор образцов крови, формирование базы данных.

Исследование концентрации анти-Ха активности и X фактора в плазме крови автором производилась лично с использованием фотоколориметрической методики. На основе полученных результатов исследования автор провел статистическую обработку результатов и сформулировал основные научные положения диссертации, выводы и рекомендации. Автор подготовил и опубликовал основные результаты работы в научных изданиях, лично доложил результаты исследования на научно-практических конференциях и обеспечил внедрение их в клиническую практику. Автор лично подготовил текст диссертации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты исследования могут быть внедрены в клиническую практику для повышения безопасности применения ингибиторов Ха фактора, а также совершенствования их эффективности. Рекомендации автора относительно контроля анти-Ха активности и уровня X фактора особенно полезны для управления рисками нежелательных реакций.

Основные результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в научной и учебной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ «ГВВ № 3 ДЗМ».

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (суммарно 170 человек), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования. Дизайн исследования соответствует всем требованиям доказательной медицины, четко сформулированы критерии включения и исключения, что дало возможность сформировать исследуемые группы для решения поставленных задач.

Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации. Обработка полученных данных проводилась с

применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора, доложены на научно-практических конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 10 печатных работ. Из них 4 научных статьи, из них 3 научных статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 обзорная статья.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, включает 19 рисунков и 42 таблицы. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов и главы, посвященной их обсуждению), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 167 источников, из которых 15 отечественных и 152 зарубежных.

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки – суммарно 170 человек, из которых 102 пациента, с фибрилляцией предсердий, принимающих ингибиторы Х фактора. Применены современные методы сбора первичной информации и статистической обработки данных, которые полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальность темы исследования, четко формулирует цель и задачи работы. Научная новизна и практическая значимость исследования, а также положения, выносимые на защиту, представлены убедительно и обоснованно.

Обзор литературы посвящен анализу современных отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. В нем освещены последние данные о физиологии системы коагуляционного гемостаза и патогенезе ее нарушений, а также раскрыта значимость их диагностики. Особое внимание уделено оценке традиционных и новых биомаркеров в качестве диагностических инструментов.

В главе «Материалы и методы» описана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, с указанием критериев включения, невключения и исключения, а также представлен дизайн исследования. Иллюстрированный материал (рисунки и таблицы) визуально дополняет содержание и точно передает ключевую информацию.

Сформулированные в результате исследования выводы логично следуют из содержания работы и полностью соответствуют поставленным задачам. Высокая степень достоверности научных положений и практических рекомендаций подтверждается адекватным объемом исследований, применением современных методов и тщательной обработкой данных.

Анализ диссертационного исследования Кочетковой Е.К. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены предопределенные задачи.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кочетковой Е.К. на тему «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Дроздова Владимира Николаевича, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в виде повышения эффективности оценки риска развития нежелательных лекарственных реакций при применении ингибиторов Ха за счет оценки уровня анти-Ха активности и X фактора, что имеет существенное значение для медицины и соответствует критериям, установленным 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор - Кочеткова Елена Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Кочетковой Е.К. обсужден и утвержден на заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Протокол № 27 от 02.12.2024 г.).

Отзыв составил:

кандидат медицинских наук (3.1.20. Кардиология), доцент,
доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии
имени академика М.С. Вовси
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России

Кочетков Алексей Иванович

Подпись к.м.н., доцента, доцента кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси Кочеткова А.И. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 тел. 8 (495) 680-05-99, e-mail: rmapo@rmapo.ru

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущего учреждения

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю



Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Чеботарева Татьяна Александровна

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Учёный секретарь

Доктор медицинских наук, профессор



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, город Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет: <http://www.rmapo.ru/>