

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/183-2024

решение диссертационного совета от 24 декабря 2024 года № 42

О присуждении Кочетковой Елене Константиновне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» в виде рукописи по специальности 3.1.18. Внутренние болезни принята к защите 20 ноября 2024 года, протокол № 38/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Кочеткова Елена Константиновна 1996 года рождения в 2019 году окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «Лечебное дело».

С 2019 года обучается в очной аспирантуре при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает ассистентом кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни выполнена на кафедре клинической фармакологии пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор, Дроздов Владимир Николаевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

- Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, обособленное структурное подразделение - Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

- Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом медицинских наук, доцентом, Кочетковым Алексеем Ивановичем – доцентом кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, указала, что 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).

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 4 печатные работы, общим объёмом 1,4 печатных листа, из них 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий./ **Е.К. Кочеткова** , А.А. Астаповский , Н.П.Кулагина , В.Н. Дроздов , Г.Г. Мелконян , С.Ю. Сереброва , Е.В. Ших // **Медицинский совет**. 2024.-18(13):226–232. [Scopus] **оригинальная авторский вклад определяющий.**
2. X фактор свертывания у больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксабаном и апиксабаном ./ **Е.К. Кочеткова** , А.А. Астаповский , Н.П.Кулагина , В.Н. Дроздов , Г.Г. Мелконян , С.Ю. Сереброва , Е.В. Ших // **Фармакология & Фармакотерапия**. – 2024. – № 2. – С. 42-46. **оригинальная авторский вклад определяющий.**

3 Анти-Ха активность у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема апиксабана и ривароксабана /Е. К. Кочеткова, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 31-35. **оригинальная авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной и инновационной работе МБУ ИНО Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, заведующего кафедрой терапии МБУ ИНО, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ФМБА России, г. Москва - Праскурниченко Евгения Аркадьевича; доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделением клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва - Лянг Ольги Викторовны; доктора медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ИНМФО, федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград - Сабанова Алексея Валерьевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

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

здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области внутренних болезней и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно оценке эффективности и безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами и ингибиторами X фактора, в частности.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

На основании выполненных исследований Кочетковой Елены Константиновны были установлены уровни X фактора в крови, характерные для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Доказано клиническое значение мониторинга анти-Xa активности и концентрации X фактора как инструмента для повышения безопасности терапии ингибиторами X фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий. Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования данных показателей для раннего выявления рисков развития нежелательных лекарственных реакций.

На основе проведенных исследований предложены практические рекомендации, в том числе уровни X фактора и анти-Xa активности, отклонение от которых снижает или повышает клиническую эффективность терапии.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Теоретическая значимость** исследования заключается в углублении знаний об уровнях X фактора и анти-Xa активности при применении ингибиторов Ха-фактора.

Впервые проведено изучение концентрации X фактора у пациентов, принимающих аликсабан и ривароксабан. Показано наличие статистически значимой обратной корреляции между уровнем X фактора и анти-Xa активности. Выявлены взаимосвязи между отклонениями уровня X фактора и

рисками развития нежелательных лекарственных реакций, включая тромбоэмболические осложнения и малые кровотечения, а так же показано, что X фактор является независимым фактором риска нежелательных реакций. Эти данные открывают перспективы для разработки новых подходов к мониторингу антитромботической терапии.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Практическая значимость работы заключается в описании отклонения уровней X фактора, которые могут увеличивать относительный риск таких нежелательных явлений как ОНМК или малые кровотечения.

Полученные результаты внедрены в работу ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн № 3», и рекомендованы к использованию для обучения студентов на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении при оценке рисков применения ингибиторов X фактора, а также в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Достоверность исследования подтверждается выполнением работы в строгом соответствии с международными стандартами доказательной медицины, включая Хельсинкскую декларацию и нормативные акты Минздрава РФ. Репрезентативность выборки обеспечена участием 102 пациентов с фибрилляцией предсердий, а также контрольных групп, включающих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых добровольцев. Использование современных методов анализа, таких как корреляционный и ROC-анализ, а также применение автоматических анализаторов Chem Well 2900 и валидированных реактивов гарантируют высокую точность полученных данных. Результаты исследования подверглись

тщательной статистической обработке с использованием специализированного программного обеспечения (MedCalc), что минимизирует вероятность ошибок.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения работы: от определения целей исследования и анализа литературы до включения пациентов в исследование, их сопровождения и сбора биологических материалов. Все измерения анти-Ха активности и концентрации Ха-фактора автор проводил лично, используя фотоколориметрическую методику. Результаты исследования были обработаны статистически, интерпретированы и представлены автором в виде научных выводов и практических рекомендаций. Основные результаты работы опубликованы и внедрены в клиническую практику.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

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)», утвержденным 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 24.05. 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кочеткова Елена Константиновна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.



В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

- Д.м.н., профессор Федорова Татьяна Алексеевна: Оценивали ли вы взаимосвязь между длительностью приема препаратов, уровнем показателей частотой нежелательных лекарственных реакций?

- Д.м.н., профессор Яковлев Сергей Владимирович: В какие сроки после начала лечения, когда нужно начинать контролировать уровень Х фактора?

- Д.м.н., профессор Андреев Денис Анатольевич: Как вы объясните, что на небольшом количестве инсультов вы выносите рекомендации по оценке Х фактора у подобных пациентов?

- академик РАН, д.м.н., профессор Сычев Дмитрий Алексеевич: Проводили ли вы ВЭЖХ как референс, есть ли взаимосвязь между вашей методикой и ВЭЖХ как «золотым стандартом»? Как часто в вашем исследовании случались случаи нулевых концентраций препаратов, возможно ли использование данных методик для определения комплаентности? Оценивали ли вы межлекарственные взаимодействия с сильными индукторами или ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина?

Соискатель Кочеткова Елена Константиновна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные и практический опыт, аргументировала свою точку зрения: в том числе по вопросам о возможной оценке комплаентности пациентов, межлекарственным взаимодействиям.

В обсуждении диссертации приняли участие члены диссертационного совета: д.м.н., профессор Остроумова Ольга Дмитриевна; Академик РАН, д.м.н., профессор Сычев Дмитрий Алексеевич. Все выступающие дали положительную оценку диссертационной работе.

На заседании 24 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по повышению эффективности оценки риска развития нежелательных лекарственных реакций при применении ингибиторов X фактора, за счет оценки уровня анти-Xa активности и X фактора имеющей существенное значение для клинической медицины, и для специальности «внутренние болезни» присудить Кочетковой Елене Константиновне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета

«26» декабря 2024 года



Ших Евгения Валерьевна

Лазарева Наталья Борисовна