

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела клинических проблем атеротромбоза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Комарова Андрея Леонидовича на диссертацию Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений, так как фибрилляция предсердий является одной из самых часто встречающихся клинически значимых аритмий. Фибрилляция предсердий ассоциирована с повышенным риском смерти и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также тромбоэмболическими осложнениями. Распространенность острого коронарного синдрома среди пациентов с данной аритмией крайне высока, а двойная антитромботическая терапия, рекомендованная при сочетании данных заболевания для профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений, существенно повышает риски кровотечений. Два этих состояния тесно взаимосвязаны между собой и взаимно ухудшают течение и прогноз друг друга.

В настоящее время прогнозирование кровотечений и, соответственно, подходы к их профилактике на фоне многокомпонентного антитромботического лечения ограничены относительно скромной панелью хорошо известных клинических факторов риска. Есть основание считать, что панель факторов риска существенно шире. Поиск новых факторов риска и создание алгоритма персонализированной антитромботической терапии, который учитывает клинико-лабораторные маркеры, а также фармакогенетические особенности пациента, представляет собой перспективный шаг к повышению безопасности фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом.

Принимая во внимание эти факты, представленная на рецензию диссертационная работа А.В. Дубининой является весьма актуальной и своевременной, поскольку расширяет представление о роли клинических, лабораторных, а также генетических маркеров у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, находящихся на двойной антитромботической терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, имеют высокую степень обоснованности и достоверности, которые обеспечены дизайном (два этапа исследования), использованием корректных методов сбора, статистической обработки и анализа информации. Количество пациентов, представленных в исследовании, достаточно для статистической обработки материала. Объем выборки включает 767 историй болезней пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца на первом этапе, и 105 пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом на втором этапе. Продолжительность периода наблюдения в проспективной части второго этапа исследования составила 16 недель. В исследовании применялись современные методы клинической, лабораторной диагностики, включая фармакогенетические методики, что определяло передовой характер и ценность данного исследования. Для обработки информации были применены актуальные статистические методики, включая линейный и логистический регрессионный анализы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационное исследование отличает высокий уровень научной новизны в силу того, что впервые у пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, находящихся на двойной антитромботической терапии, всесторонне изучена взаимосвязь комплекса клинических факторов и биомаркеров с развитием геморрагических осложнений: выявлена статистически значимая ассоциация полипрагмазии, анемии, уровня гемоглобина, заболеваний щитовидной железы и приема левотироксина с наличием кровотечений. Проведение фармакогенетического тестирования и определение равновесных концентраций апиксабана/ривароксабана и клопидогрела в этой когорте пациентов позволило выявить статистически значимые взаимосвязи для концентрации ривароксабана и полиморфного варианта rs1128503 гена *ABCB1*, а также взаимосвязь остаточной равновесной концентрации клопидогрела с наличием кровотечений. Кроме того, в рецензируемой работе автором впервые продемонстрированы статистически значимые различия в уровнях биомаркеров воспаления (индексы воспаления крови SII, MHR, PLR) и кардиомаркеров (вч-тропонин I, галектин-3) в зависимости от пола и возраста пациентов, что служит важным аспектом понимания гетерогенности популяции.

С позиций клинической кардиологии особенно важным следует считать тот факт, что автором исследованы маркеры, потенциально взаимосвязанные не только с риском кровотечений, но и с неблагоприятным ремоделированием сердца у данной когорты

больных, включая данные эхокардиографии с применением speckle tracking, а также биомаркеры воспаления, фиброза и повреждения миокарда. Такой дизайн существенно расширяет традиционное представление о персонализации антитромботической терапии.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные в диссертационном исследовании результаты носят практически ориентированный характер.

Прежде всего, выполнен кропотливый анализ корректности назначенных лекарственных средств у коморбидных пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда. Автор обращает внимание на типичные проблемы, в частности – полипрагмазию, а также в ряде случаев отказ от приема антикоагулянтов.

Выявленные автором взаимосвязи между остаточными концентрациями антитромботических препаратов и полиморфными вариантами генов создают основу для масштабирования персонализированного подхода к терапии, а определение концентрации клопидогрела может стать стратегией повышения безопасности двойной антитромботической терапии.

Также следует отметить, что рассматриваемое диссертационное исследование ориентировано на решение конкретных задач врачей-терапевтов, кардиологов, клинических фармакологов. Так, значимым для клинической практики является тот факт, что автор указывает на отсутствие на настоящий момент убедительных данных за рутинное проведение фармакогенетического тестирования по изученным полиморфным вариантам генов для определения индивидуального риска кровотечения в данной когорте пациентов, что позволяет избежать необоснованных экономических затрат и гипердиагностики при терапии ривароксабаном/апиксабаном до появления результатов более крупных исследований.

Изучение комплекса биомаркеров воспаления, повреждения и фиброза миокарда (высокочувствительный С-реактивный белок, высокочувствительные тропонины Т и I, галектин-3, трансформирующий фактор роста- $\beta 1$) и расчетных индексов воспаления крови в гендерно-возрастном аспекте расширяет представление о системном вялотекущем воспалении и ремоделировании миокарда среди выделенных категорий пациентов, обосновывая необходимость дальнейших исследований. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения эхокардиографии по методике спекл-трекинг для уточнения структурно-функциональных нарушений у пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, а интеграция

эхокардиографических параметров с лабораторными биомаркерами способна впоследствии улучшить диагностику у данной категории больных.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки): п. 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов Обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; 8. Совершенствование методов персонализации лечения и профилактики на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику. А также паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 8. Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 10. Проведение фармакогенетических исследований; п. 16 Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п. 20. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 иные публикации по теме диссертационного исследования и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежные конференции).

Оценка структуры и содержания диссертации

Структура диссертации имеет классический тип и включает шесть глав, в том числе литературный обзор, материалы и методы исследования, 3 главы по результатам собственного исследования, главу обсуждения полученных результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, 4 приложения. Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, иллюстрирована 148 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 385 источников, в том числе 36 отечественных и 349 иностранных авторов.

Во введении раскрыта актуальность темы, сформулирована цель и основные задачи исследования. Научная новизна, практическая и теоретическая значимость отражает суть сделанных выводов.

В литературном обзоре автор последовательно раскрывает современные подходы к назначению двойной антитромботической терапии и существующие инструменты оценки геморрагических рисков у изучаемой категории пациентов. Автор подробно описывает данные о маркерах воспаления, повреждения миокарда и фиброза, систематизируя современные представления об их потенциальной связи с геморрагическими осложнениями при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме. В отдельном разделе излагается клиническая и прогностическая значимость эхокардиографических параметров, включая структурно-функциональные изменения левых отделов сердца. Завершающая часть обзора посвящена фармакогенетике и фармакокинетике апиксабана/ривароксабана и клопидогрела. Значительное внимание уделяется данным о влиянии полиморфных вариантов генов на концентрацию препаратов и кровотечения, тем самым отражается современное состояние вопроса о возможностях персонализированного подхода к антитромботической терапии. Литературный обзор полностью раскрывает актуальность настоящего исследования и предоставляет фактологические предпосылки для изучения комплексных факторов риска кровотечений у рассматриваемой когорты пациентов.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны методы отбора пациентов и их клиническая характеристика, представлен дизайн исследования, методы обследования больных и деления на группы.

В главах, посвященных результатам исследования, представлены полученные в результате собственного исследования данные. Среди результатов исследования одним из центральных является то, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, возникновение кровотечений взаимосвязано с уровнем гемоглобина, наличием анемии,

заболеваний щитовидной железы и приемом левотироксина, а также с уровнем остаточной равновесной концентрации клопидогрела. Полученные результаты полностью соответствуют поставленным целям и задачам, а использованные методы статистической обработки данных не вызывают сомнений в достоверности полученных результатов. Диссертационная работа изложена подробно, последовательно и логично, хорошим литературным языком, детально проиллюстрирована, что свидетельствует о высокой квалификации, аналитических способностях и работоспособности соискателя.

В шестой главе проведен анализ и обсуждение полученных собственных результатов и данных других исследований, проводится их научная трактовка. Полученные результаты и выводы аргументированы, а практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют о достижении цели работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает структуру, основные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации. Оформление автореферата соответствует установленным требованиям.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Достоинством работы является анализ полученных результатов с применением различных методов статистической обработки данных, подробный их синтез с уже имеющимися данными в научной литературе в главе обсуждение, а также наличие выводов и практических рекомендаций, внедренных в научную и практическую деятельность и актуализирующих проблему персонализации двойной антитромботической терапии у распространенной когорты пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и острого коронарного синдрома.

В порядке дискуссии несколько не умаляя достоинств диссертационной работы хотелось бы задать следующие вопросы: 1. Как осуществлялся контроль за приверженностью к приему антитромботических препаратов и чем, по мнению автора, можно объяснить остаточные концентрации ПОАК ниже диагностического предела примерно у 10% обследованных пациентов 2. Учитывались ли автором помимо кровотечений ишемические события (в частности – инсульты, системные эмболии и повторные ОКС), и есть были ли обнаружены какие-либо взаимосвязи ишемических событий с кровотечениями, а также с параметрами фармакогенетики / фармакокинетики?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – повышение безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, что имеет важное научно-практическое значение для терапии, фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертационная работа 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 и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник отдела
клинических проблем атеротромбоза
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.20. Кардиология)

Комаров Андрей Леонидович

Подпись доктора медицинских наук А.Л. Комарова заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России
Доктор медицинских наук

Скворцов Андрей Александрович

«24» августа 2026 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А. Телефон: 8-495-414-60-32, e-mail: info@cardioweb.ru, адрес сайта: <https://www.cardio.ru/>