

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)  
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3

тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

10.11.2022 № 01/01-939

на № \_\_\_\_\_

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
академик РАН, д.м.н., профессор  
Драпкина Оксана Михайловна



«10» ноября 2022 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Соколовой Анастасии Андреевны на тему: «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. «кардиология».

**Актуальность темы диссертации.** Несмотря на многолетнее и достаточно интенсивное изучение многие практически важные аспекты стратификации риска и лечения больных с фибрилляцией предсердий (ФП) остаются недостаточно изученными. Среди них – подходы к стратификации риска кардиоэмболических осложнений и кровотечений при использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Длительность рандомизированных клинических исследований, в которых изучались ПОАК, как правило, не превышала 2 лет, в то время как в реальной жизни пациенты принимают препараты намного дольше, что указывает на необходимость оценки значимости различных подходов к стратификации риска при многолетнем наблюдении за исходами. Кроме того, не исключено, что клиническая значимость прогностических факторов может меняться при различных подходах к формированию групп изучаемых больных, особенностей сопутствующей патологии и ведения на амбулаторном этапе.

В диссертационном исследовании Соколовой А.А. тщательно проанализированы эффективность, безопасность и связанные с ними факторы при антикоагулянтной терапии с использованием ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и различной сопутствующей патологией в повседневной практике Университетской клиники. При этом длительность наблюдения составляла более 4-х лет. Соответственно, его актуальность сомнений не вызывает.

**Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.** Диссертационная работа выполнена в полном соответствии с планом основных работ кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

**Новизна исследования и полученных результатов.** Автором проведено ретро-проспективное наблюдательное исследование выполнено на 689 пациентах с неклапанной ФП, получающих ПОАК, со средней продолжительностью наблюдения более 4 лет.



Проанализированы данные по развитию малых кровотечений на прямых оральных антикоагулянтах при их длительном приеме и проведено фармакогенетическое тестирование у пациентов с ФП и хронической болезнью почек на фоне применения дабигатрана (полиморфизм генов CES1 и ABCB1) и у коморбидных пациентов с индексом Чарлсона > 4 баллов на фоне приема апиксабана (полиморфизм генов ABCB1, CYP3A4 и CYP3A5). Предложена усовершенствованная схема амбулаторного ведения больных с неклапанной ФП, получающих ПОАК.

Изучение выполнено по хорошо разработанному протоколу на большом клиническом материале. Полученные результаты детально проанализированы с использованием современных статистических методов, выбор которых соответствует задачам изучения и полученному первичному материалу. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и их обсуждения. Соответственно, их достоверность сомнений не вызывает.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Полученные результаты могут способствовать совершенствованию подходов к лечению пациентов с ФП, получающих ПОАК. Проведена подробная детализация клинико-демографических характеристик, сопутствующей терапии, а также фармакогенетические и фармакокинетические исследования у пациентов из уязвимых групп (пациенты с ХБП и высоким индексом коморбидности).

Полученные теоретические данные в дальнейшем будут способствовать расширению научного поиска для улучшения персонализированного подхода ведения пациентов с ФП и разработки практических алгоритмов взаимодействия с пациентами в зависимости от их клинических характеристик.

Полученные соискателем данные являются важными с точки зрения прогнозирования исходов у пациентов с ФП, позволяют внедрить способ

расчета риска развития геморрагических осложнений у пациентов с высоким риском развития тромбоземболических осложнений и позволят сфокусировать внимание лечащего врача на ряде клинических особенностей, связанных с исходами приема ПОАК.

**Внедрение и рекомендации по использованию результатов исследования.** Работа проведена на высоком методическом уровне с использованием современных методов диагностики. Все поставленные в исследовании задачи выполнены должным образом.

Результаты исследования А.А. Соколовой внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «факультетская терапия», «внутренние болезни», «клинические основы персонализированной медицины», преподаваемых студентам по направлению подготовки 31.05.01 – Лечебное дело.

Материалы исследования могут быть использованы в образовательном процессе кафедр высших медицинских учреждений при обучении по специальности «терапия» и «кардиология», а также по программам послевузовского и дополнительного профессионального образования (в лекционном процессе, при проведении практических занятий, при подготовке учебно-методических материалов).

Результаты исследования используются в клинической практике терапевтического отделения клиники факультетской терапии им. В.Н.Виноградова университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования. Диссертанткой самостоятельно и в полном объеме разработаны методология и дизайн исследования;



составлен этапный протокол клинико-диагностических методов исследования и наблюдения больных с ФП, проанализированы клинико-диагностические данные в зависимости от формы ФП, с оценкой их динамики в течение более 4 лет наблюдения, проведены анализ и систематизация публикаций по изучаемой проблеме в материалах отечественных и зарубежных изданий, в базе данных PubMed, Web of Science, Scopus, выполнена статистическая обработка данных по всем разделам научной программы исследования, написана и оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011 диссертационная работа.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и содержит все необходимые главы и разделы, а научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15. По результатам исследования автором опубликовано 26 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных 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; 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 1 монография.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет. К непринципиальным замечаниям, не влияющим на общую положительную оценку работы, можно отнести следующие.

1. В ряде случаев автор использует грамматические конструкции, указывающие на наличие причинно-следственных связей

(“влияние”), в то время как характер изучения позволяет установить только ассоциации (связи).

2. В тексте работы нет данных о предварительных этапах регрессионного анализа, положенных в основу построения модели связи различных факторов с возникновением кровотечения.

**Заключение.** Таким образом, диссертация Соколовой А.А. на тему: «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной проблемы современной кардиологии, связанной с необходимостью совершенствования подходов к амбулаторному ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, длительно получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами, что можно квалифицировать как научное достижение в развитии научного направления 3.1.20. Кардиология.

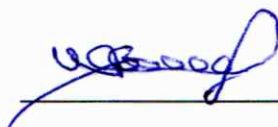
По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Соколова Анастасия Андреевна – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.



Диссертация и автореферат Соколовой А.А. обсуждены на совместном заседании отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях и отдела клинической кардиологии Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по результатам заседания утвержден настоящий отзыв 31 октября 2022 г., протокол № 8.

Отзыв составлен:

Руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.05 Кардиология)»



Явелов Игорь Семенович

Подпись доктора медицинских наук Явелова И.С. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Подлубская Елена Александровна

«10.» ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; +7 (495) 790-71-72, gnicpm@gnicpm.ru, <https://www.gnicpm.ru>.