

ОТЗЫВ

официального оппонента,

**руководителя отдела фундаментальных и клинических проблем
тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федеральное
Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н. Явелова Игоря Семеновича о диссертационной работе
Кочетковой Елены Константиновны на тему «Клинико-прогностическое
значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными
ингибиторами Ха фактора», представленную к защите в
Диссертационный Совет ДСУ 208.001.20, созданный на базе ФГАОУ ВО
Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
на соискание ученой степени медицинских наук
по специальности 3.1.18 Внутренние болезни**

Актуальность избранной темы.

Диссертация Кочетковой Елены Константиновны посвящена исследованию актуальной проблемы: оценке роли мониторинга антикоагулянтной терапии с использованием ингибиторов фактора свертывания крови (ФСК) Ха у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Эта тема имеет важна для современной медицинской практики, поскольку неклапанная фибрилляция предсердий — одна из ведущих причин тромбоэмболических осложнений, включая инсульты, что обуславливает высокий уровень заболеваемости и смертности, а антикоагулянтная терапия — наиболее действенных способ профилактики кардиоэмболических осложнений при этом заболевании, сопряженный с опасностью кровотечений.

В последние годы стандартом антикоагулянтной терапии при данной патологии стало применение прямых оральных антикоагулянтов, в частности

ингибиторов ФСК Хаа. При этом на фоне лечения отмечаются существенные различий в достигнутом уровне анти-Ха активности и целесообразность лабораторного мониторинга выраженности эффекта препаратов этой группы остается неясной. Соответственно, появление новых данных в этой области остается крайне актуальным.

В диссертационном исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ингибиторы ФСК X, анализируются также его уровень в крови, его взаимосвязи с анти-Ха активностью и неблагоприятными исходами на фоне лечения. Эти аспекты лечения крайне интересны и малоизучены.

В целом от лабораторного мониторинга коагулологических эффектов ингибиторов ФСК X ожидается улучшение прогнозирования неуспеха терапии, ее рисков и клинических исходов. Накопленные здесь данные не полны и противоречивы.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Кочетковой Елены Константиновны работы не вызывает сомнений. Исследование соответствует современным научным тенденциям и имеет как теоретическое, так и прикладное значение.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основываются на проведении масштабного клинико-лабораторного исследования с участием 102 пациентов с установленным диагнозом неклапанной фибрилляции предсердий, принимающих ривароксабан (56 человек) или апиксабан (46 человек).

Цель сформулировано ясно, задачи вытекают из поставленной цели. Методы обследования соответствуют задачам изучения. Для анализа использованы определение анти-Ха активности калиброванными реактивами и уровня X фактора фотоколориметрическим методом.

Полученный первичный материал проанализирован с использованием соответствующих ему статистических методов. Полученные результаты хорошо обсуждены. Выводы согласуются с поставленными задачами и логически следуют из полученных данных и их обсуждения.

Все это указывает на обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизну исследования, полученных результатов.

Исследование выполнено на достаточно большом клиническом материале: 102 пациента, принимающих ингибиторы ФСК X, 38 пациентов в контрольной группе, 30 – в группе сравнения. Используются современные методы лабораторного анализа и статистической обработки данных. Результаты подробно представлены и хорошо обсуждены.

В работе охарактеризованы различные факторы, связанные с анти-Ха активностью на фоне приема ингибиторов ФСК Ха.

Впервые исследована взаимосвязь уровня ФСК X и анти-Ха активности, выявлена их обратная корреляционная связь. Установлена связь между уровнем ФСК X в крови и риском развития нежелательных лекарственных реакций (малые кровотечения, инсульт), показано, что уровень ФСК X является их независимым фактором риска. При этом достигнутая анти-Ха активность прогностического значения не имела.

Эти результаты являются существенным вкладом в представление о роли X фактора и анти-Ха активности в прогнозировании рисков при применении ингибиторов ФСК Ха.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Предложенные автором подходы могут быть использованы для персонализации антикоагулянтной терапии и минимизации риска осложнений. Продемонстрирована возможность прогнозирования тромботических

осложнений и кровотечений при приеме ингибиторов ФСК Ха по уровню ФСК X фактора.

Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, важны для здравоохранения, практикующих врачей и представляют собой научный интерес.

Результаты исследования, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы в научно-исследовательской и клинической практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18 Внутренние болезни: пп. 2,3,5. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Полнота освещения диссертации в печати

Основные результаты диссертации изложены в 4 публикациях, в том числе 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

Оценка структуры и содержания

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 19 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», полученных результатов собственных исследований, обсуждения главы полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит из 167 работ, из них на русском языке 15 источников и 152 работ на

английском языке. Диссертационная работа написана грамотным научным языком, обладает четкой структурой изложенного материала. В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальность темы исследования. Цель исследования сформулирована четко, задачи исследования полностью отвечают цели. Во введении представлены научная новизна работы, основные положения, выносимые на защиту, указан результат апробации исследования. В обзоре литературы освещены современные подходы к оценке рисков кровотечений и тромбозов у пациентов, принимающих ингибиторы ФСК Ха, а также подходы к их мониторингу.

В главе «Материалы и методы» четко описаны критерии включения, невключения и исключения, графически представлен дизайн исследования, дана подробная характеристика исследуемых пациентов, методы диагностики, в том числе методика определения концентрации ФСК X и анти-Ха активности. Для обследования пациентов в работе были использованы современные подходы, соответствующие цели и задачам исследования.

Глава, посвященная собственным результатам автора, содержит демонстративные рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты диссертации. Приведены 2 клинических примера с подробным анализом.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор, опираясь на источники, приводит научное обоснование и обобщение полученных данных.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Замечания и комментарии по содержанию диссертации

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

К замечаниям и соображениям, не являющимися принципиальными и не влияющими на общую положительную оценку работы, можно отнести следующие.

1. Желательно было бы указать, насколько применяемые дозы апиксабана и ривароксабана соответствовали клиническим рекомендациям и инструкциям к препаратам.

2. Практические рекомендации сформулированы несколько шире, чем позволяют результаты изучения. В частности, поскольку анти-Ха активность не было связана с неблагоприятными исходами, ее оценка в процессе лечения видится нецелесообразной.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кочетковой Елены Константиновны на тему: «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с необходимостью улучшения эффективности и безопасности терапии ингибиторами Ха фактора пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющей существенное значение для клинической медицины, что 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 г. (с изменениями, утвержденными: приказом

№1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кочеткова Елена Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.1.18 Внутренние болезни.

Официальный оппонент,

руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях,

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение

«Национальный медицинский исследовательский

центр терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н.

«21» 12 2024 г.

Явелов Игорь Семенович

Подпись д.м.н. Явелова И.С. заверяю.

Ученый секретарь Федерального Государственного Бюджетного Учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр

терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

к.м.н.



Поддубская Елена Александровна

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и

профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской

Федерации. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Телефон: 8(495)623-86-36. Адрес электронной почты: gnicptm@gnicptm.ru

Сайт организации: <https://gnicptm.ru>