

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Демура

« 14 »

2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания 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).

Диссертация «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре 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).

Кочеткова Елена Константиновна, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное

И.И.И.И.

автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2024/АО выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности ассистента 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) по настоящее время.

Научный руководитель:

Дроздов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор 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).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кочетковой Елены Константиновны на тему «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных проблем эффективности и безопасности применения ингибиторов Ха фактора, применения новых биомаркеров для оценки тромботических и геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация выполнена автором самостоятельно на высоком уровне, на достаточном количестве материала с применением комплекса современных методик исследования. Автор корректно решает поставленные задачи, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и задачами исследования.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена широкой распространенностью фибрилляции предсердий, одним из важных компонентов лечения, которых является антикоагулянтная терапия. Одним из главных достижений в снижении рисков тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий стало открытие пероральных антикоагулянтов. Ведущая роль в антикоагулянтной терапии принадлежит прямым оральным антикоагулянтам. Принимая во внимание имеющиеся данные, четко определены показания к применению данных препаратов и рекомендованные дозировки. Однако, случаи недостаточной эффективности или безопасности данных препаратов встречаются в клинической практике. Кроме того, требуются дальнейшие исследования для определения клинической возможности управления рисками тромботических и геморрагических событий при применении данных препаратов.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Кочетковой Е.К., получены ей самостоятельно на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» и федерального государственного бюджетного учреждения «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации. Кочеткова Е.К. самостоятельно проводила обследование пациентов и последующее амбулаторное наблюдение, сбор образцов крови, пробоподготовку образцов и определяла концентрацию X фактора и анти-Ха активности фотоколориметрическим методом. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка клинических и лабораторных результатов. Автором лично подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации и индексируемых Scopus. Практические рекомендации внедрены автором в клиническую практику амбулаторной службы государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы».

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая работа по клинико-лабораторному обследованию 102 пациентов с фибрилляцией предсердий. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В ходе исследования были проведены фотоколориметрические методы определения уровня X фактора и анти-Ха активности, характеризующие состояние антитромботической активности и эффективности терапии прямыми оральными антикоагулянтами. Все пациенты были обследованы согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий Российского кардиологического общества. Полученные результаты

исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследования, индивидуальные регистрационные карты пациентов, рабочие таблицы, базы данных).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В данном исследовании проведен комплексный анализ влияния ингибиторов фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) на уровень фактора X и анти-Ха активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что у 32,6% пациентов, получающих апиксабан, и у 26,8% пациентов, принимающих ривароксабан, уровень фактора X был ниже референтных значений, тогда как у 43,5% и 51,8% пациентов соответственно он был выше референтных значений. Это оказывает существенные отклонения уровня фактора X в зависимости от типа и дозы ингибитора фактора Ха.

Особое внимание уделено оценке анти-Ха активности, были установлены средние показатели для различных дозировок как апиксбана, так и ривароксабана.

Выявлена значимая обратная корреляция между уровнем фактора X и анти-Ха активностью у пациентов, принимающих апиксабан (AUC ROC = 0,815, $p=0,004$) и ривароксабан (AUC ROC = 0,671, $p=0,02$). Это демонстрирует, что снижение анти-Ха активности связано с повышением уровня фактора X, что имеет важное клиническое значение.

Кроме того, было показано, что относительный риск повышения уровня фактора X выше референтных значений при минимальной анти-Ха активности <34 нг/мл у пациентов, принимающих апиксабан, составил 3,02 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,4-6,5; $p=0,005$), тогда как при приеме ривароксабана риск составил 1,29 (95% ДИ: 0,6-2,9; $p=0,55$) при минимальной анти-Ха активности ≤ 110 нг/мл. Относительный риск снижения уровня фактора X ниже референтных значений при минимальной анти-Ха активности >195 нг/мл у пациентов, принимающих апиксабан, составил 5,0 (95% ДИ: 1,8-13,7; $p=0,0018$),

что значительно выше по сравнению с риском при приеме ривароксабана – 1,02 (95% ДИ: 0,38-2,7; $p=0,91$) при минимальной анти-Ха активности >238 нг/мл.

Также установлено, что риск развития ишемического инсульта (ОИМК) был существенно выше при уровне фактора X более 12,6 мкг/мл с относительным риском 9,4 (95% ДИ: 1,9-74,3; $p=0,034$). Риск малых кровотечений был связан со снижением уровня фактора X менее 10,7 мкг/мл с относительным риском 3,2 (95% ДИ: 1,2-8,7; $p=0,021$).

Таким образом, данное исследование демонстрирует важные количественные характеристики взаимосвязи уровня фактора X и анти-Ха активности, их влияние на клинические исходы у пациентов, принимающих ингибиторы фактора Ха, что может быть использовано для оптимизации терапии и снижения риска осложнений.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установлены уровни X фактора в крови, характерные для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Определены критические изменения уровня X фактора и анти-Ха активности, сопряженные с повышением риска нежелательных лекарственных реакций при приеме иХа.

Определен уровень риска значительного повышения уровня X фактора в крови, сопряженный с повышением риска ишемического инсульта и малого кровотечения.

Подтверждена клиническая значимость оценки анти-Ха активности и уровня X фактора.

Обосновано применение в клинической практике определения анти-Ха активности и уровня X фактора как дополнительного критерия оценки эффективности и безопасности терапии ингибиторами Ха фактора.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что определение уровня X фактора и анти-Ха активности в крови, можно рассматривать как один из факторов для управления рисками кровотечений и тромбозов на фоне терапии иХа.

Повышение уровня X фактора связывают с повышением риска тромботических осложнений, в то время как его снижение – связывают с повышением риска малых кровотечений.

Полученные в исследовании данные позволили дополнить имеющуюся информацию о возможностях мониторинга эффективности и безопасности терапии при применении ингибиторов Ха фактора.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе 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), акт №483 от 26.08.2024 г., и в практической деятельности амбулаторной службы общества с ограниченной ответственностью государственного бюджетного образовательного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы», акт б/н от 04.09.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» (исполнитель – Кочеткова Елена Константиновна). Выписка из протокола № 01-20 от 22.01.2020 г. очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» соответствует паспорту специальности: 3.1.18. Внутренние болезни, области исследования п. № 2, 3, 4, 5, 8.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 1 иная публикация.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Кочеткова Е.К., Астаповский А.А., Кулагина Н.П., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Ших Е.В. X фактор свертывания у больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксабаном и апиксабаном // Фармакология & Фармакотерапия. – 2024. – № 2. – С. 42-46. – DOI 10.46393/27132129_2024_2_42. – EDN RSXHYL. (BAK)

2. Е. К. Кочеткова, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших. Анти-Ха активность у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема апиксабана и ривароксабана // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 31-35. – DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-31-35. – EDN MIIHCZ. (BAK, RSCI)

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Кочеткова Е.К., Астаповский А.А., Кулагина Н.П., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Медицинский совет. 2024.-18(13):16-22. -<https://doi.org/10.21518/ms2024-312>. (BAK, RSCI, Scopus)

Иные публикации:

1. В. Н. Дроздов, Е. К. Кочеткова. Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Клиническая

фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30, № 2. – С. 59-66. – DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66. – EDN UVMDEH. (BAK, RSCI)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кочетковой Елены Константиновны на тему «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании 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).

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №3 от 18 сентября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой 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)



Е.В. Ших

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Демура

20 Г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания 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).

Диссертация «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре 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).

Кочеткова Елена Константиновна, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное

автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2024/АО выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности ассистента 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) по настоящее время.

Научный руководитель:

Дроздов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор 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).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кочетковой Елены Константиновны на тему «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных проблем эффективности и безопасности применения ингибиторов Ха фактора, применения новых биомаркеров для оценки тромботических и геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация выполнена автором самостоятельно на высоком уровне, на достаточном количестве материала с применением комплекса современных методик исследования. Автор корректно решает поставленные задачи, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и задачами исследования.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена широкой распространенностью фибрилляции предсердий, одним из важных компонентов лечения, которых является антикоагулянтная терапия. Одним из главных достижений в снижении рисков тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий стало открытие пероральных антикоагулянтов. Ведущая роль в антикоагулянтной терапии принадлежит прямым оральным антикоагулянтам. Принимая во внимание имеющиеся данные, четко определены показания к применению данных препаратов и рекомендованные дозировки. Однако, случаи недостаточной эффективности или безопасности данных препаратов встречаются в клинической практике. Кроме того, требуются дальнейшие исследования для определения клинической возможности управления рисками тромботических и геморрагических событий при применении данных препаратов.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Кочетковой Е.К., получены ей самостоятельно на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» и федерального государственного бюджетного учреждения «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации. Кочеткова Е.К. самостоятельно проводила обследование пациентов и последующее амбулаторное наблюдение, сбор образцов крови, пробоподготовку образцов и определяла концентрацию X фактора и анти-Ха активности фотоколориметрическим методом. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка клинических и лабораторных результатов. Автором лично подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации и индексируемых Scopus. Практические рекомендации внедрены автором в клиническую практику амбулаторной службы государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы».

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая работа по клинико-лабораторному обследованию 102 пациентов с фибрилляцией предсердий. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В ходе исследования были проведены фотоколориметрические методы определения уровня X фактора и анти-Ха активности, характеризующие состояние антитромботической активности и эффективности терапии прямыми оральными антикоагулянтами. Все пациенты были обследованы согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий Российского кардиологического общества. Полученные результаты

исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследования, индивидуальные регистрационные карты пациентов, рабочие таблицы, базы данных).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В данном исследовании проведен комплексный анализ влияния ингибиторов фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) на уровень фактора X и анти-Ха активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что у 32,6% пациентов, получающих апиксабан, и у 26,8% пациентов, принимающих ривароксабан, уровень фактора X был ниже референтных значений, тогда как у 43,5% и 51,8% пациентов соответственно он был выше референтных значений. Это оказывает существенные отклонения уровня фактора X в зависимости от типа и дозы ингибитора фактора Ха.

Особое внимание уделено оценке анти-Ха активности, были установлены средние показатели для различных дозировок как апиксбана, так и ривароксабана.

Выявлена значимая обратная корреляция между уровнем фактора X и анти-Ха активностью у пациентов, принимающих апиксабан (AUC ROC = 0,815, $p=0,004$) и ривароксабан (AUC ROC = 0,671, $p=0,02$). Это демонстрирует, что снижение анти-Ха активности связано с повышением уровня фактора X, что имеет важное клиническое значение.

Кроме того, было показано, что относительный риск повышения уровня фактора X выше референтных значений при минимальной анти-Ха активности <34 нг/мл у пациентов, принимающих апиксабан, составил 3,02 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,4-6,5; $p=0,005$), тогда как при приеме ривароксабана риск составил 1,29 (95% ДИ: 0,6-2,9; $p=0,55$) при минимальной анти-Ха активности ≤ 110 нг/мл. Относительный риск снижения уровня фактора X ниже референтных значений при минимальной анти-Ха активности >195 нг/мл у пациентов, принимающих апиксабан, составил 5,0 (95% ДИ: 1,8-13,7; $p=0,0018$),

что значительно выше по сравнению с риском при приеме ривароксабана – 1,02 (95% ДИ: 0,38-2,7; $p=0,91$) при минимальной анти-Ха активности >238 нг/мл.

Также установлено, что риск развития ишемического инсульта (ОИМК) был существенно выше при уровне фактора X более 12,6 мкг/мл с относительным риском 9,4 (95% ДИ: 1,9-74,3; $p=0,034$). Риск малых кровотечений был связан со снижением уровня фактора X менее 10,7 мкг/мл с относительным риском 3,2 (95% ДИ: 1,2-8,7; $p=0,021$).

Таким образом, данное исследование демонстрирует важные количественные характеристики взаимосвязи уровня фактора X и анти-Ха активности, их влияние на клинические исходы у пациентов, принимающих ингибиторы фактора Ха, что может быть использовано для оптимизации терапии и снижения риска осложнений.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установлены уровни X фактора в крови, характерные для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Определены критические изменения уровня X фактора и анти-Ха активности, сопряженные с повышением риска нежелательных лекарственных реакций при приеме иХа.

Определен уровень риска значительного повышения уровня X фактора в крови, сопряженный с повышением риска ишемического инсульта и малого кровотечения.

Подтверждена клиническая значимость оценки анти-Ха активности и уровня X фактора.

Обосновано применение в клинической практике определения анти-Ха активности и уровня X фактора как дополнительного критерия оценки эффективности и безопасности терапии ингибиторами Ха фактора.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что определение уровня X фактора и анти-Ха активности в крови, можно рассматривать как один из факторов для управления рисками кровотечений и тромбозов на фоне терапии иХа.

Повышение уровня X фактора связывают с повышением риска тромботических осложнений, в то время как его снижение – связывают с повышением риска малых кровотечений.

Полученные в исследовании данные позволили дополнить имеющуюся информацию о возможностях мониторинга эффективности и безопасности терапии при применении ингибиторов Ха фактора.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе 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), акт №483 от 26.08.2024 г., и в практической деятельности амбулаторной службы общества с ограниченной ответственностью государственного бюджетного образовательного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы», акт б/н от 04.09.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» (исполнитель – Кочеткова Елена Константиновна). Выписка из протокола № 01-20 от 22.01.2020 г. очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» соответствует паспорту специальности: 3.1.18. Внутренние болезни, области исследования п. № 2, 3, 4, 5, 8.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 1 иная публикация.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Кочеткова Е.К., Астаповский А.А., Кулагина Н.П., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Ших Е.В. X фактор свертывания у больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксабаном и апиксабаном // Фармакология & Фармакотерапия. – 2024. – № 2. – С. 42-46. – DOI 10.46393/27132129_2024_2_42. – EDN RSXHYL. (BAK)

2. Е. К. Кочеткова, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших. Анти-Ха активность у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема апиксабана и ривароксабана // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 31-35. – DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-31-35. – EDN MIIHCZ. (BAK, RSCI)

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Кочеткова Е.К., Астаповский А.А., Кулагина Н.П., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Медицинский совет. 2024.-18(13):16-22. -<https://doi.org/10.21518/ms2024-312>. (BAK, RSCI, Scopus)

Иные публикации:

1. В. Н. Дроздов, Е. К. Кочеткова. Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Клиническая

фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30, № 2. – С. 59-66. – DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66. – EDN UVMDEH. (BAK, RSCI)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кочетковой Елены Константиновны на тему «Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании 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).

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №3 от 18 сентября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой 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)



Е.В. Ших