

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/150-2022

решение диссертационного совета от 13 декабря 2022 года № 19

О присуждении Соколовой Анастасии Андреевне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике», в виде рукописи по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 07 октября 2022 г., протокол № 7/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 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 № 0867/Р от 18.07.2022г.)

Соколова Анастасия Андреевна, 1983 года рождения, в 2010 году окончила ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Возможности повышения эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии» защитила в 2016 году в диссертационном совете, созданном на базе ФГБОУ ВО Первый

Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России.

С 2019 года по настоящее время работает доцентом кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике», по специальности 3.1.20. Кардиология выполнена на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН Фомин Виктор Викторович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра факультетской терапии №1, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой;
- Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой;

- Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, профессор кафедры

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Явelowым Игорем Семеновичем - руководителем отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях указала, что 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.

Соискатель имеет 37 научных работ, из них 26 по теме диссертации общим объемом 10,4 печатных листа, в том числе 2 научные 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Соколова А.А.**, Скрипка А.И., Иванов И.И., Когай В.В., Листратов А.И., Гиндис А.А., Напалков Д.А. Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 423-428. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-06-09.
2. Skripka A., Sychev D., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., **Sokolova A.**, Napalkov D. and Fomin V. Factors affecting trough plasma dabigatran concentrations in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // **High Blood Pressure &**

Cardiovascular Prevention. – 2020. – №27. – С. 151–156. DOI: 10.1007/s40292-020-00373-2.

3. **Соколова А.А.,** Даабуль И.С., Царев И.Л., Напалков Д.А., Фомин В.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек диабетической и недиабетической этиологии // **Терапевтический архив.** – 2017. – Т. 89. – № 12. – С. 10-14. – DOI 10.17116/terarkh2017891210-14.

На автореферат диссертации поступили отзывы: от доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово – Горбуновой Елены Владимировны; доктора медицинских наук, профессора, главного внештатного специалиста по патологии гемостаза Челябинского городского округа Минздрава Челябинской области, руководителя городского отдела патологии гемостаза г. Челябинска, профессора кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, г.Челябинск – Вереиной Натальи Константиновны; от доктора медицинских наук, заведующего отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, доцент кафедры аритмологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации г.Москва – Тарасова Алексея Владимировича.

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.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что долгосрочный (56 месяцев) прием прямых оральных антикоагулянтов у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий сопровождается их хорошим профилем эффективности и безопасности, тромбоэмболические осложнения зарегистрированы у 3% пациентов, а большие кровотечения - в 2,2% случаев; общая смертность в данной когорте составила 6,2%.

Установлено, что к достоверным факторами риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов старше 75 лет относятся ранее перенесенное ОНМК, более пожилой возраст (80,5 лет и старше), 2 и более баллов по шкале HAS-BLED, индекс Чарльсона более 7 баллов и наличие хронической болезни почек 3В стадии (СКФ по формуле СКД-EP1 ниже 45 мл/мин/1.73 м²).

Установлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, отсутствие терапии статинами ассоциировано с риском развития геморрагических осложнений в группах пациентов старше 75 лет, пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом. Кроме того, геморрагические события у пациентов старше 75 лет чаще возникают при предшествующем приеме варфарина и большей длительности приема антикоагулянтов, а у пациентов с сахарным диабетом – при повышении индекса массы тела более 32 кг/м² и при наличии 2-х и более баллов по шкале HAS-BLED. У пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением риск геморрагических событий повышает

наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, 4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и 2 и более баллов по шкале HAS-BLED

Доказано, что индекс коморбидности Чарльсона более 5 можно рассматривать как прогностический фактор риска развития тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты.

У больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию в периоперационный период, продемонстрирована меньшая частота геморрагических осложнений при общехирургических абдоминальных операциях, в отличие от вмешательств по поводу онкологических заболеваний, независимо от клинических характеристик.

Доказано, что проведение фармакогенетического тестирования с определением полиморфизмов генов ABCB1, CES1, CYP3A4 и CYP3A и оценки остаточной равновесной концентрации при использовании дабигатрана и апиксабана в «уязвимых» популяциях пациентов с фибрилляцией предсердий (хроническая болезнь почек и высокий уровень коморбидности, соответственно) в рутинной клинической практике не целесообразно в связи с отсутствием корреляций генотипа с риском тромбоемболических и геморрагических осложнений.

Установлена схема для длительного амбулаторного наблюдения за пациентами с учетом коррекции факторов риска неблагоприятных исходов в качестве оптимизации стратегии ведения коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.

Теоретическая значимость исследования

На основании комплексного изучения клинико-патогенетических факторов данные работы вносят вклад в область знаний о применении прямых оральных антикоагулянтов у категории пациентов с высоким тромбоемболическим риском и большим индексом коморбидности.

Результаты исследования показали важность длительного регулярного амбулаторного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов с ФП, в том числе определение полиморфизмов генов ABCB1, CES1, CYP3A4 и CYP3A и оценка остаточной равновесной концентрации при использовании дабигатрана и апиксабана. Применены современные методы статистической обработки полученных данных.

Раскрыты факторы, влияющие на частоту развития тромбоземболических и геморрагических осложнений, которые дают возможность лечащему врачу на амбулаторном этапе выбрать оптимальную тактику ведения пациента с учетом сопутствующей патологии и проводимой терапии, влияющей на прогноз у коморбидных больных. При этом приведены доказательства того, что все прямые оральные антикоагулянты имеют сопоставимый профиль эффективности и безопасности.

Показана роль ряда клинических особенностей, достоверно влияющих на исходы приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов старше 75 лет, а также имеющих сахарный диабет, экзогенно-конституциональное ожирение и хроническую болезнь почек. Подтверждено значение данных характеристик для развития осложнений у пациентов с ФП.

Усовершенствованы существующие подходы к амбулаторному ведению для длительного наблюдения за пациентами с учетом коррекции факторов риска неблагоприятных исходов

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в клиническую практику терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс на кафедре

факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с целью повышения эффективности и безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и ассоциированных с ней заболеваний. Разработан алгоритм амбулаторного наблюдения за коморбидными пациентами с фибрилляцией предсердий, что имеет практическую важность в плане первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений при терапии прямыми оральными антикоагулянтами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе клинической практики и обобщении передового опыта в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне. В работе, которая характеризуется большим количеством объектов исследования (686 пациентов) и фокусным подходом к формированию подгрупп пациентов с различной коморбидной патологией, представлены детальные клинικο-демографические, лабораторные и генетические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий, раскрываются все имеющиеся статистически значимые корреляции предикторов неблагоприятного прогноза развития геморрагических осложнений и системных тромбоэмболий. В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, утвержденных Минздравом Российской Федерации, а также новейшие подходы к генетическому и фармакокинетическому анализу использования прямых оральных антикоагулянтов.

Теория диссертации построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистической обработки материала и

анализом современной российской и зарубежной научной литературы (217 источников, из них 49 отечественных и 168 зарубежных) по проблеме фибрилляции предсердий. Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке, их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем проведенных исследований (включая данные анамнеза, инструментально-лабораторных исследований, оценку функции почек, расчет индекса коморбидности Чарльсона, особенности проводимой текущей кардиологической терапии), а также статистическая обработка данных. Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 26 работ, 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 2 научные 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 монография.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе 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). Автором лично было выполнено проведение обследования 686 пациентов с фибрилляцией предсердий, а также их динамическое наблюдение на протяжении более 4 лет в амбулаторных условиях на фоне приема прямых

оральных антикоагулянтов. Разработка, заполнение и анализ индивидуальных регистрационных карт пациентов и результатов исследования выполнены лично автором. Введение лабораторных показателей, данных о наличии сопутствующей патологии, результатов расчета по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и индексу Чарльсона в компьютерную базу данных пациентов с ФП в зависимости от вида антикоагулянтной терапии и клинико-демографических характеристик осуществлены лично автором. Анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций также выполнены автором самостоятельно. По материалам работы имеется 26 публикация, из них 20 выполнены в соавторстве (при совместных работах вклад автора является основным).

Диссертация охватывает основные вопросы, связанные с ведением пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике, и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппонентом Якушиным Сергеем Степановичем были высказаны замечания технического характера и были заданы три вопроса, на которые Соколова А.А. дала исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие оппонента. Также три вопроса поступили от

оппонента Барановой Елены Ивановны, на которые Соколова А.А. также дала исчерпывающие ответы.

Соискатель Соколова Анастасия Андреевна ответила на два вопроса, содержащиеся в отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Михина В.П., а также на все заданные членами диссертационного совета вопросы и привела собственную аргументацию о применении антикоагулянтной терапии у пациентов с различной коморбидной патологией.

На заседании 13 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение глобальной научной проблемы по выявлению основных факторов риска тромбозмболических и геморрагических осложнений, а также уточнению принципов динамического наблюдения за амбулаторными пациентами с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, что имеет важное значение для специальности 3.1.20. Кардиология присудить Соколовой Анастасии Андреевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человек, 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



Подзолков Валерий Иванович

Брагина Анна Евгеньевна

«15» декабря 2022 года