

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/141-2021

решение диссертационного совета от 09 ноября 2021 года № 24

О присуждении Батуриной Ольге Александровне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», в виде рукописи по специальностям 14.01.05 - Кардиология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 05 октября 2021 г., протокол № 21/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.05 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 Университета № 0461 от 28.05.2020г.).

Батурина Ольга Александровна 1992 года рождения в 2015 году с отличием окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2020 году окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2018 года работает врачом- кардиологом клинико-диагностического центра Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова по настоящее время.

Диссертация «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор Андреев Денис Анатольевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующий кафедрой;
- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Сычев Дмитрий Алексеевич, ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, заведующий кафедрой, ректор.

Официальные оппоненты:

- **Напалков Дмитрий Александрович** - доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии №1, профессор кафедры;
- **Шаталова Ольга Викторовна** - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава

России, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москва в своем заключении, подписанном доктором медицинских наук профессором, Затейщиковым Дмитрием Александровичем – заведующим кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии указала, что Диссертация Батуриной Ольги Александровны на тему «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 - Кардиология и 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи в кардиологии и клинической фармакологии по использованию фармакогенетического исследования как инструмента персонализированной медицины у пациентов с ФП и ОКС для уменьшения рисков геморрагических.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени кандидата медицинских наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и 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)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Батурина Ольга Александровна, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г.Москва - Константиновой Екатерины Владимировны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствуют профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 4 опубликованных работы, все по теме диссертации общим объемом 1,1 печатных листа, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, (в том числе индексируемых в международной базе данных Scopus), 1 статья в научно-практическом журнале.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Батурина О.А.** Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов / О.А. Батурина, Д.А. Андреев, Н.А. Ананичева, М.Ю., Д.А. Сычев, А.Л. Сыркин, Д.Ю. Щекочихин // **Кардиология.** –2019. –Т. 59, №1. – С. 40-48. doi 10.18087/cardio.2019.1.10213

2. **Батурина О.А.** Реестр пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан. Результаты наблюдения / О.А. Батурина, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев, Д.Ф. Меситская, С.В. Андранович, Н.А. Бабакова, А.Ю. Суворов // **Кардиология**. – 2021. – Т. 61. – № 6. – С. 52-58. doi 10.18087/cardio.2021.6. n1630.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.01.05 - Кардиология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология : Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, Сереброва Светлана Юрьевна - доктор медицинских наук; Махова Анна Александровна - доктор медицинских наук которые являются членами объединенного диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного Приказом ректора № 0457 от 28.05.2020 г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по уменьшению риска развития геморрагических и ишемических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, получающих комбинированную антитромботическую терапию.

Выявлено, что фибрилляция предсердий широко распространена среди пациентов с острым коронарным синдромом (22%), при этом показания к приему антикоагулянтной терапии имеет большинство пациентов (99%).

Продemonстрировано, что частота геморрагических событий превышает частоту ишемических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром (17,9% против 19,8%).

Доказано, что концентрация ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом не зависит от генотипов генов ABCB1, CYP3A5*3, CYP2C19*2 и CYP2C19*17.

Продemonстрировано, что развитие геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, принимающих в составе комбинации ривароксабан, независимо повышают: наличие полиморфизма rs418738 T>C ABCB1, уровень остаточной равновесной концентрации ривароксабана выше 137 пг/мл, уровень остаточной реактивности тромбоцитов менее 95 PRU и прием комбинированной антитромботической терапии в течение 7 месяцев.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Раскрыты частота и сроки развития впервые выявленных форм фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом (в 10% случаев – догоспитально, в 12% – в первые 48 часов и в 11% – после 48 часов).

Проанализирована частота развития и спектр ишемических событий, смертельных исходов, кровотечений и их предикторы у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром на протяжении 12-месячного наблюдения.

Изучены особенности фармакокинетики ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, а также влияние факторов на уровень остаточной равновесной концентрации ривароксабана.

Проанализированы полиморфизмы генов ABCB1, CYP3A4*22, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, CYP3A5*3 у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, оценено их влияние на фармакокинетику ривароксабана, остаточную реактивность тромбоцитов и риски развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Полученные результаты используются в работе кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Клиники кардиологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, а также на кафедре клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Определено место фармакокинетического и фармакогенетического исследований при выборе режима антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом назначаемой для профилактики тромбоэмболических и повторных ишемических осложнений.

Представлены практические рекомендации по использованию результатов, полученных в процессе ведения данной категории пациентов, которые применимы в клинической практике для оптимизации выбора антитромботической терапии у пациентов высокого геморрагического риска.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании (тест-система VerifyNow, жидкостной хроматограф и масс-спектрометр Agilent, Real-Time PCR) в соответствии с поставленными задачами. Использованы современные методы клинической диагностики, что позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Теория построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных (130 литературных источника), представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными (РЕКОРД 3). Идея базируется на изучении и анализе теоретико-практических данных

зарубежных и отечественных исследований (РКИ WOEST, PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS), анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

Использованы значительный объем выборки (2206 пациентов с ОКС, из них 485 с фибрилляцией предсердий), современные методы клинического и лабораторного обследования больных с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, адекватные поставленным задачам методы сбора, регистрации и статистической обработки данных (метод множественной логистической регрессии, ROC-анализ, корреляционный анализ), что позволило получить достоверные результаты исследования.

Проведено сопоставление авторских и литературных данных, полученных ранее по изучаемой проблематике (РКИ PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS, АНТЕЙ, РЕКОРД 3).

Установлено, что по данной тематике исследования в Российской Федерации ранее не проводились.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и ведении 207 пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом на протяжении 12 месяцев. Автором самостоятельно проводилась подготовка биологических образцов для дальнейших лабораторных исследований, оценивалась остаточная реактивность тромбоцитов. Автором проанализированы частота и спектр развития таких клинических исходов, как геморрагические и ишемические осложнения, смертельные исходы, а также оценены предикторы данных осложнений. Все полученные данные статистически обработаны и проанализированы лично автором. Диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 24 человек (23—очно, 1—дистанционно), присутствовавших на заседании из них 12 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (9 докторов наук по специальности 14.01.05 – Кардиология, и 3 доктора наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени - 24, против присуждения ученой степени - нет.

На заседании 09 ноября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Батуриной Ольге Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

«11» ноября 2021 года



Подзолков Валерий Иванович

Брагина Анна Евгеньевна