

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – Кардиология), профессора, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Михина Вадима Петровича на диссертацию 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 в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность избранной темы

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к категории наиболее часто встречающихся аритмий в кардиологической практике. Неблагоприятный прогноз при ФП связан с 5-кратным повышением риска развития кардиоэмболического инсульта и 2-кратным увеличением риска летального исхода по любой причине. Каждая третья госпитализация в связи с нарушением ритма обусловлена ФП (Самм J.A., 2014). Назначение в качестве антикоагулянтов представителей класса прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), которые обладают предсказуемой фармакокинетикой, стало приоритетным в сравнении с антагонистами витамина К, прием которых часто приводит к тяжелым геморрагическим осложнениям в связи с высокой степенью вариабельности индивидуальной чувствительности к препарату,

зависящие от особенностей питания, характера печеночного метаболизма, спецификой коморбидной патологии (Воробьева Н.А. и соавт., 2022). Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о высокой эффективности ПОАК для профилактики тромботических осложнений и безопасности этих средств у лиц различных возрастных категорий с ФП (Pastori D, 2021) Однако, рандомизированные клинические исследования по ПОАК проводились на популяции в целом без учета особенностей применения у коморбидных пациентов с различной сопутствующей патологией, в то время как у лиц с ФП наличие коморбидных состояний оказывает существенное влияние как на фармакокинетику препаратов, так и на степень выраженности их фармакологической эффективности и манифестацию побочных, прежде всего, геморрагических эффектов. Практически не изученной остается проблема безопасного применения НОАК у пожилых пациентов, остается открытым вопрос поиска и обоснованного клинического использования прогностических критериев возможного развития геморрагических осложнений у этой категории пациентов.

В этой связи большой интерес представляют исследования, систематизирующие данные о структуре факторов риска и особенностях прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ФП получающих в качестве антикоагулянтной терапии именно класс ПОАК.

В диссертационной работе Соколовой А.А. детально рассмотрены клинико-демографические особенности пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапии в течение многолетнего периода наблюдения, определены подходы к прогнозированию неблагоприятных исходов и развитию осложнений, в том числе и геморрагических, у пациентов с ФП с широким спектром клинических характеристик. Все вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайной актуальности рассматриваемой диссертации и высокой потребности в практической реализации планируемых результатов.

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

На основе четко спланированного дизайна исследования проведен подробный анализ клинических данных 689 пациентов с продолжительностью наблюдения более 4х лет. Раздельно проанализированы группы пациентов с различными клинико-лабораторными характеристиками, выделены фокусные группы в зависимости от коморбидных состояний, таких как хроническая болезнь почек, сахарный диабет, экзогенно-конституциональное ожирение, а также проанализированы пациенты очень дачи четко обозначают аспекты запланированного анализа, который был проведен с помощью самых современных статистических методов. Результаты работы не вызывают сомнений в достоверности, а их обсуждение выполнено очень детально и скрупулезно, включая обсуждения результатов глубокого математического и логистического анализа и их сопоставления с современными публикациями по этой теме. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Результаты, полученные диссертантом в ходе проведения научной работы, получены на достаточном объеме клинического материала с использованием адекватных методов исследования. Охарактеризованы особенности назначения антикоагулянтной терапии в группах пациентов с различными клинико-демографическими характеристиками. Проведено изучение возможного прогнозирования неблагоприятных исходов в зависимости от набора клинических характеристик на основании логистического регрессионного анализа. Кроме того, доказан вклад сопутствующих заболеваний (в виде индекса коморбидности Чарльсона и отдельных нозологических форм) в повышение риска развития тромбозов и геморрагических событий. В частности, впервые определены предикторы неблагоприятного прогноза как по

тромбоэмболическим, так и геморрагическим осложнениям у больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромботических осложнений на фоне коморбидной патологии и пожилого возраста. Установлена роль в фармакокинетике дабигатрана при разных дозовых режимах генотипа по полиморфному маркеру *rs2244613* гена *CES1*, кодирующего метаболизирующий дабигатран фермент. Определены предикторы геморрагических и тромбоэмболических осложнений в условиях хирургических вмешательств по поводу коморбидной патологии и последующего послеоперационного периода.

Впервые автором была предложена усовершенствованная схема амбулаторного ведения пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических/геморрагических событий (за основу была взята схема наблюдения пациентов по рекомендациям EHRA 2021), клиническое внедрение которой сократить частоту геморрагических осложнений у лиц пожилого возраста с ФП и коморбидной патологией.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам диссертационного исследования написано 26 печатных работ, 2 из которых являются научными статьями 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. Также результаты работы включают 1 монографию.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Соколовой Анастасии Андреевны построена по классическому принципу, включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов, результатов исследования и обсуждение, а также выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и список литературы. Диссертация написана на 263 страницах печатного текста и проиллюстрирована 57 таблицами и 54 рисунками. В списке литературы указаны 217 источников, 49 из которых имеют отношение к отечественным авторам.

Во введении автор четко обосновывает актуальность проводимого исследования, представляет цель и задачи, которым в последующем соответствуют выводы и практические рекомендации.

Обзор литературы всесторонне отражает проблематику, затронутую диссертанткой в своей работе. Фокусируется внимание на отдельных группах пациентов с фибрилляцией предсердий, а также на фармакогенетических и фармакокинетических аспектах применения ПОАК. Отдельная часть работы посвящена периоперационному ведению данной когорты пациентов. Материалы и методы хорошо структурированы и дают четкое представление о характере работы и клиническом материале, представленном в диссертации. Результаты основываются на корректно выбранных статистических методах обработки материала, изложены ясно, логично и последовательно.

В обсуждении подробно обсуждается данная проблематика с отсылкой на полученные в ходе исследования результаты. Выводы и практические рекомендации являются логичным продолжением ключевых полученных в ходе данной работы результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации соответствует требованиям ГОСТ, полностью отражает основное содержание диссертации. Содержит ряд таблиц и рисунков. В нем отражены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи научной работы, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, апробация результатов, положения, выносимые на защиту. Кратко изложены материалы и методы, дано описание результатов исследования их достоверность, обоснованность. Представлены выводы и практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет. В плане научной дискуссии имеется ряд вопросов к диссертанту.

1. Как можно объяснить неблагоприятное влияние антагонистов кальция в составе комплексной терапии больных, включенных в исследование, на частоту тромбозмболических осложнений

2. Как показали результаты работы, наличие сахарного диабета не оказывало влияния на вероятность развития тромботических и геморрагических событий. Учитывалась ли в работе степень компенсации диабета за период наблюдения.

Заключение

Диссертационная работа Соколовой Анастасии Андреевны на тему: «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбозмболических осложнений в амбулаторной практике» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии

соответствующего научного направления 3.1.20. Кардиология и осуществлено решение крупной научной проблемы: снижение числа геморрагических событий с помощью прогнозирования исходов и расчета риска развития геморрагических осложнений у пациентов с высоким риском развития ТЭО, имеющей важное народнохозяйственное значение, что 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 искомой ученой степени по специальности – 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.05. Кардиология),
профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

В.П. Михин

Подпись официального оппонента В.П.Михина заверяю: 25.11.2022 г.

Ученый секретарь
ученого совета ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



О.А. Медведева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

305041 г.Курск ул. К.Маркса,3, +7(4712)588-137 kurskmed@mail.ru