

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Гендлина Геннадия Ефимовича на диссертационную работу Моревой Ольги Вячеславовны на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.05 – «кардиология»

Актуальность выполненного исследования

Антагонисты витамина К (АВК) применяются для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений на протяжении не одного десятка лет. Наиболее распространенным препаратом данной группы является варфарин. По результатам многочисленных исследований варфарин доказал свою высокую эффективность в качестве препарата для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с различными патологическими состояниями.

Эффективность длительной антикоагулянтной терапии варфарином не вызывает сомнений, однако не лишена недостатков, обусловленных необходимостью регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), узким терапевтическим окном, взаимодействием препарата со многими лекарственными средствами, пищевыми продуктами, а также различными эндогенными факторами. Однако основной проблемой на фоне длительной терапии варфарином является повышение риска развития геморрагических осложнений. Наиболее часто геморрагические события случаются на фоне чрезмерной гипокоагуляции, при этом самым опасным периодом в плане развития кровотечений является первый месяц лечения варфарином, когда происходит подбор индивидуальной дозы препарата. Доза варфарина генетически детерминирована. Геморрагические осложнения, возникающие в начале лечения, чаще всего случаются при МНО более 4 у больных с генетически обусловленной повышенной чувствительностью к варфарину. Однако известно, что не все кровотечения случаются на фоне развития избыточной коагуляции. По результатам ряда исследований порядка 60% кровотечений случаются при терапевтическом диапазоне МНО. Существуют данные о том, что на возникновение кровотечений может влиять состояние системы фибринолиза, в частности содержание уровня активированного тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ). В одном из отечественных пилотных исследований было доказано, что «низкий»

уровень АТИФ (менее 90%) ассоциировался со спонтанными кровотечениями и с кровотечениями на фоне терапевтических значений МНО.

Работа Моревой О.В. посвящена изучению различных факторов риска, влияющих на развитие геморрагических событий. Особое внимание уделено поиску причин, обуславливающих возникновение кровотечений, возникающих в терапевтическом диапазоне МНО.

Цель исследования сформулирована следующим образом: изучить взаимосвязь клинических, коагуляционных и генетических показателей с риском развития геморрагических осложнений у больных, длительно принимающих варфарин.

Достижение поставленной цели позволяет решить актуальную научно-практическую задачу кардиологии о выявлении факторов риска, повышающих риск возникновения кровотечений. В связи с этим можно сделать вывод, что исследование, проведенное Моревой О.В. является актуальным и представляет научный интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации их достоверность и новизна

Объем проведенного диссертационного исследования, его дизайн и методология вполне адекватны и достаточны для решения заявленной цели. Исследование основано на достаточном по объему материале обследованных. В работу было включено 150 больных, нуждающихся в терапии варфарином. В диссертации подробно описаны принципы формирования двух когорт пациентов. Протокол исследования тщательно продуман, четко определены критерии включения и исключения.

В работе были использованы адекватные инструментальные и лабораторные методы исследования, включая определение специфических коагуляционных показателей. Проведен генетический анализ – определение полиморфизмов генов CYP2C9 (430C/T, 1075A/C), VKORC1 (3673G/A) и гена АТИФ (438 G/A, 505 G/A, 1040 C/T).

Для обработки полученных результатов, были использованы соответствующие методы статистической обработки данных. Для количественных переменных сначала определялся вид распределения, после чего применялись необходимые параметрические и непараметрические методы. В работе были ис-

пользованы критерии: Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона, двусторонний точный тест Фишера, критерий χ -квадрат. Многофакторный анализ был проведен с помощью процедуры пошагового дискриминантного анализа и метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости АТИФ проводился ROC-анализ. Применяемые методы проводились при помощи специальных статистических программ. Всё это делает результаты, полученные в ходе исследования, достоверными.

Выводы сформулированы грамотно, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы, и являются логическим завершением научного исследования, что свидетельствует о том, что автор полностью справился с поставленными целью и задачами.

Проведенное Моревой О.В. исследование имеет несомненную новизну. Впервые было выявлено, что на фоне лечения варфарином отмечается снижение уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, при этом степень снижения АТИФ была связана с развитием малых повторных кровотечений, возникающих при терапевтическом уровне коагуляции.

Кроме того впервые выявленное снижение уровня АТИФ и повышение уровня ПАП на терапии варфарином говорит об активации эндогенного фибринолиза, а снижение уровня Д-димера свидетельствует об уменьшении активации свертывания крови.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах. Она состоит из стандартных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает в себя 133 отечественных и иностранных источников. Содержание и структура рукописи соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Название работы точно отражает суть диссертации. Цель исследования сформулирована четко. Задачи исследования полностью отражают суть проведенной работы.

Глава обзор литературы хорошо систематизирована, дана характеристика варфарина, изложены проблемы, преимущества и недостатки, связанные с на-

значением данного антикоагулянтного препарата. Особое внимание уделено геморрагическим осложнениям, как основной проблеме, связанной с назначением варфарина. Подробно описана система гемостаза, затронут вопрос о влиянии показателей свертывающей системы крови и системы фибринолиза на развитие кровотечений, приведены немногочисленные исследования, посвященные этому вопросу. Количество проанализированных источников достаточное.

В главе 2 – Материалы и методы исследования, четко описан дизайн исследования, приводится подробное содержание каждого из этапов работы с описанием применяемых методов исследования. Грамотно сформулированы критерии включения и исключения из данного исследования. Набор методик и изучаемых параметров является адекватным для решения поставленных задач.

В главе, посвященной результатам исследования, представлена подробная клиническая характеристика пациентов. Тщательно проанализированы геморрагические осложнения, определена их частота и структура. Большое внимание уделено анализу клинических, генетических и коагуляционных факторов, влияющих на риск развития кровотечений. Глава содержит достаточное количество таблиц и проиллюстрирована необходимым количеством рисунков. Результаты изложены полно, тщательно проанализированы и обобщены в виде резюме к каждой из подглав.

Обсуждение результатов работы представлено очень подробно и аргументировано, приводится аналитическое сравнение с результатами других отечественных и зарубежных исследований по анализируемой тематике.

По результатам диссертационной работы сделано 9 выводов и даны 3 практические рекомендации. Выводы и рекомендации достаточно хорошо сформулированы и полностью соответствуют цели и задачам, поставленным в диссертации.

Основные результаты диссертации опубликованы в 6 работах, в том числе две статьи в рекомендованных ВАК журналах.

Автореферат содержит все необходимые разделы и соответствует содержанию диссертации.

Ознакомление с диссертационной работой оставляет впечатление о соискателе, как о сложившемся исследователе, способном правильно обрабатывать и интерпретировать полученные данные, умеющем решать сложные научно-практические задачи. Принципиальных замечаний, по проведенной диссертан-

том работе, нет. Диссертация полностью соответствует специальности 14.01.05 (Кардиология).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Несомненно, работа Моревой Ольги Вячеславовны имеет значение для развития науки и практики. Полученные впервые данные о взаимосвязи между снижением уровня АТИФ и развитием малых рецидивирующих кровотечений делает возможным использовать данный показатель в специализированных коагуляционных клиниках у больных, впервые начинающих терапию варфарином. В случае выявления пациентов со значимым снижением уровня АТИФ (более чем на 15,5% от исходного) необходимо предупреждать больных о вероятном развитии данного вида осложнений. Информированность пациентов может повысить приверженность к лечению и предотвратить необоснованную отмену варфарина.

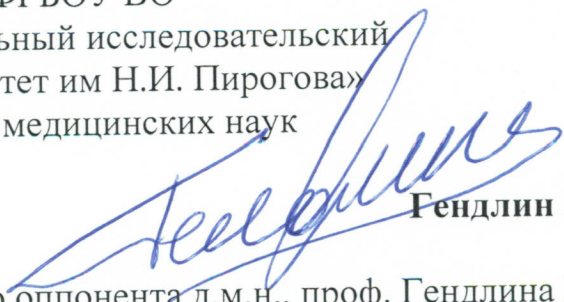
Полученные данные о динамике коагулогических показателей на терапии варфарином имеют важное научное значение. Варфарин не обладает непосредственным фибринолитическим действием, однако по результатам ряда данных на терапии варфарином отмечается растворение тромбов. Полученная динамика показателей свертывающей системы крови и системы фибринолиза могут объяснить вероятность лизиса тромбов на фоне длительной терапии варфарином.

Заключение

Таким образом диссертация Моревой Ольги Вячеславовны, выполненная на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология», является законченной научно-квалификационной работой. В данной работе содержится решение актуальной задачи кардиологии о исследовании факторов, которые связаны с риском развития геморрагических событий у больных, получающих длительную терапию варфарином, что имеет значение для профилактической медицины.

Диссертационная работа Моревой О.В. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016г, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Профессор кафедры госпитальной терапии №2
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им Н.И. Пирогова»
Минздрава РФ, доктор медицинских наук



Гендлин Геннадий Ефимович

Подпись официального оппонента д.м.н., проф. Гендлина Г.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им Н.И. Пирогова»
Минздрава РФ, доктор медицинских наук, доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 17997, г. Москва, ул.Островитянова, дом 1
Телефон: 8-(495) 434-0329; 8-(495) 434-6129
e-mail: rsmu@rsmu.ru

«17» октября 2016г.

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Моревой Ольги Вячеславовны на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Гендлин Геннадий Ефимович 1947 г.р. Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, мед.науки, профессор	Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им Н.И. Пирогова	Профессор кафедры	<p>1. Гендлин Г.Е., Тронина О.А., Сторожаков Г.И. Антитромботическая терапия после протезирования клапанов сердца. Кардиология, 2010. – Том 50, №9. – С. 91-96.</p> <p>2. Усакова О.В., Соболев К.О., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. Лизис тромба левого желудочка в результате комбинированной антикоагулянтной терапии фраксипарином и варфарином у большой дилатационной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011. – Том 7, №4. – С. 473-476.</p> <p>3. Сторожаков Г.И., Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. Применение пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы и новые возможности. Архивъ внутренней медицины, 2013. – №2(10). – С. 57-64.</p> <p>4. Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е., Мелехов А.В. Особенности</p>

				<p>антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. Журнал сердечная недостаточность, 2013. – Том 14, №3(77). – С.135-141.</p> <p>5. Анисимова А.В., Гендлин Г.Е., Борисов С.Н. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль современных антикоагулянтов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2013 – Том 113, №9-2. – С. 62-69.</p> <p>6. Сторожаков Г.И., Алексеева Е.М., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. Обзор и сравнительный анализ современных обновленных рекомендаций по тактике лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Российский медицинский журнал, 2014. – №6. – С. 32-42.</p>
--	--	--	--	--

д.м.н., проф. Гендлин Геннадий Ефимович: _____ (подпись)

« 31 » МАЯ _____ 2016г.

Подпись профессора Г.Е.Гендлина
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.б.н., профессор



Москва

(Handwritten signature)