

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»

УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной работе и
профессиональному образованию

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
Шевченко Сергей Борисович


«18» октября 2016г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической значимости диссертационной работы Моревой Ольги Вячеславовны на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Актуальность темы выполненной работы

Существует две группы антикоагулянтных препаратов, показанных для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений у больных с

разными патологическими состояниями. К первой группе принято относить антагонисты витамина К (АВК), ко второй – новые пероральные антикоагулянты (НОАК). В настоящее время всё больше исследований посвящено изучению НОАК, которые активно внедряются в клиническую практику. Однако в связи с социально-экономической ситуацией в стране, АВК и варфарин в частности занимает лидирующие позиции в качестве препарата для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Известно, что терапия варфарином не лишена недостатков. Основная проблема с которой может столкнуться пациент и врач при назначении данного препарата – это развитие геморрагических осложнений. По данным разных литературных источников частота всех кровотечений составляет от 9,0 до 26,5% в год. Частота больших геморрагических событий достигает 7,2% в год, а наиболее часто встречаются малые геморрагические осложнения. Данный вид осложнений не является жизнеугрожающим, однако часто возникающие малые кровотечения могут стать причиной немотивированной отмены антикоагулянтной терапии у больных с высоким риском тромбоэмболических событий и привести к фатальному исходу.

В диссертационной работе особый акцент сделан на поиск факторов, которые обуславливают возникновение малых геморрагических событий, которые возникают без наличия видимых причин при терапевтическом уровне коагуляции. В качестве факторов риска соискатель рассматривает множество клинических, генетических и коагуляционных факторов. Существуют данные, что возникновение кровотечений может быть связано с состоянием системы фибринолиза. В одной из пилотных работ отечественного автора было показано, что «низкий» уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ) ассоциировался со спонтанными кровотечениями и с кровотечениями, возникающими на фоне терапевтических значений международного нормализованного отношения (МНО).

В представленной диссертационной работе соискатель активно изучает влияние показателей, характеризующих свертывающую систему крови (Д-димер, фибриноген) и фибринолиз (АТИФ, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), комплексы тканевого активатора плазминогена в сочетании с ингибитором активатора плазминогена 1 типа (ТАП-ИАП-1) и плазмин- α 2-антиплазмин (ПАП) на развитие кровотечений, а также влияние терапии варфарином на данные показатели.

Таким образом, исследование, проведенное Моревой О.В., представляет интерес и является весьма актуальным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Моревой О.В. «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.05 – «Кардиология», выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках научно-исследовательской работы №05 по теме «Оптимизация антитромботической терапии на основе изучения динамики маркеров активации свертывания крови и фармакогенетических показателей», № государственной регистрации 01200953742.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе исследования все больные были разделены на группы – пациенты с кровотечением в 1-й месяц лечения при МНО > 4; пациенты с любым однократным кровотечением после 1-го месяца лечения; пациенты с рецидивирующими малыми кровотечениями, возникающими при

терапевтических значениях МНО и больные прожившие период наблюдения без кровотечений. Автором был проведен комплексный подход к изучению факторов риска развития геморрагических события. В результате проведенного анализа оказалось, что факторами риска любого кровотечения у больных, длительно принимающих варфарин, стали: трехкомпонентная антитромботическая терапия, кровотечения в анамнезе, гастропротективная терапия, нестабильный уровень МНО и терапия ингибиторами протонного насоса. Кровотечения в первый месяц лечения достоверно чаще встречались у больных носителей генотипов А/А VKORC1 и/или 2*/2*, 2*/3*, 3*/3* CYP2C19, определяющих повышенную чувствительность к варфарину. Однократные кровотечения после первого месяца лечения чаще всего имели источник кровотечения или носили спровоцированный характер. И наибольший интерес представляет впервые выявленная взаимосвязь между снижением уровня АТИФ и развитием малых рецидивирующих кровотечений, возникающих при терапевтическом уровне коагуляции.

Впервые получены данные о том, что на фоне длительной терапии варфарином, уменьшается активация свертывания крови, что подтверждается снижением содержания фибриногена и Д-димера, при этом активируется эндогенный фибринолиз, о чем свидетельствует увеличение комплекса плазмин- α_2 -антиплазмин.

Учитывая полученные данные, новизна проведенного исследования и результатов не вызывает сомнений. Выводы четко сформулированы, логически вытекают из поставленных задач и полученных результатов, даны практические рекомендации.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития науки и практики

В диссертационной работе Моревой О.В. получены данные, имеющие научно-практическую значимость. С практической точки зрения важными являются полученные автором результаты, относительно обнаружения клинических, генетических и коагуляционных факторов риска, повышающих

вероятность развития кровотечений у больных, получающих длительную терапию варфарином.

Кроме того в работе получены важные теоретические научные данные. Охарактеризована частота носительства трёх полиморфизмов гена карбиоксипептидазы В2 (СРВ2) – АТИФ. Выявлена взаимосвязь между носительством полиморфизмов СРВ2 438 G/A, 505 G/A, 1040 C/T и уровнем АТИФ в плазме крови.

Достоверность результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации

Диссертационная работа Морева О.В. выполнена с использованием современных методов исследования и статистической обработки материала. В исследование было включено 150 человек, что является достаточным для получения достоверных результатов. Для анализа полученных данных использовались как параметрические, так и непараметрические методы, в зависимости от характера распределения показателя и применялись следующие критерии и методы анализа данных: U-критерий Манна-Уитни, двусторонний точный тест Фишера, критерий χ -квадрат, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Вилкоксона. Многофакторный анализ был проведен с помощью процедуры пошагового дискриминантного анализа и метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости АТИФ была построена характеристическая кривая (ROC-curve).

Сформулированные в диссертации выводы и положения являются оригинальными, новыми, доказанными экспериментальными данными и характеризуются четким и аргументированным изложением.

Общая оценка работы

Диссертация Морева О.В. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования.

Диссертационная работа изложена в классической форме на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 133 литературных источника отечественных и зарубежных авторов.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ. Из них 4 тезиса, представленные на Российских и международных конференциях и 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

Диссертация и автореферат наглядно и содержательно оформлены в соответствии с современными требованиями. В автореферате отражено основное содержание диссертации.

Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в работе специализированных коагулологических кабинетах.

У пациентов впервые начинающих терапию варфарином целесообразно проводить исследование фармакогенетики варфарина, т.к. частота кровотечений в первый месяц терапии на фоне развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО более 4), ассоциируется с носительством генотипов А/А VKORC1 и/или 2*/2*, 2*/3*, 3*/3* CYP2C9.

Целесообразно определение уровня АТИФ до и на терапии варфарином. В случае снижения АТИФ более чем на 15,5% рекомендуется предупреждать больных о возможном возникновении малых рецидивирующих кровотечений и тем самым предотвращать необоснованную отмену АВК.

Кроме того полученные данные о динамике коагуляционных показателей на терапии варфарином, свидетельствующие об активации эндогенного фибринолиза и уменьшении активации свертывания крови могут быть использованы в научных целях и подлежат дальнейшему изучению.

Замечания к работе

В работе отмечены некоторые стилистические неточности, что не влияет на ценность выполненного исследования. Оценка работы положительная и принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертация Моревой О.В. «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Панченко Елизаветы Павловны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.05 – «Кардиология», является законченной, научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача современной научно-практической кардиологии о взаимосвязи клинических, коагуляционных и генетических показателей с риском развития геморрагических осложнений у больных, длительно принимающих варфарин, что значимо для общей медицинской практики.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Моревой Ольги Вячеславовны 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.

Диссертация Моревой О.В. и отзыв о научно-практической значимости
обсуждены и одобрены на заседании кафедры факультетской терапии №1
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России; протокол №2 от 20 сентября 2016
года.

Заведующий кафедрой факультетской терапии №1
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Фомин Виктор Викторович

Профессор кафедры факультетской терапии №1
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
д.м.н., доцент

Напалков Дмитрий Александрович

Подписи д.м.н., проф. Фомин В.В.
и д.м.н., доцента Напалкова Д.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

«18» октября 2016г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: 8 (499) 248-01-81, 8 (495) 609-14-00
e-mail: rektorat@mma.ru

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 О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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, мед.науки

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Глыбочко Петр Витальевич, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность	Шевченко Сергей Борисович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе и профессиональному образованию ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена	Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Специальность – 14.00.06 Кардиология 14.00.05 Внутренние болезни 14.00.48 Нефрология

<p>диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения, составившего отзыв ведущей организации</p>	
<p>Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Д.А.Напалков, А.А. Соколова. Рациональный подход к выбору антикоагулянтной терапии для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии // Сеченовский вестник. - 2014; 1 (15). - С. 55-62. 2. Д.А.Напалков, А.А. Соколова, А.В. Жиленко. Профилактика инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: современные подходы к выбору антикоагулянтной терапии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2013; 5 (6). - С. 4-10. 3. В.А. Сулимов, А.А. Соколова, Д.А. Напалков. Мифы и реальность антитромботической терапии при фибрилляции предсердий // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2014. Т. 13. № 5 (79). - С. 329-333. 4. А.А. Соколова, И.Л. Царев, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике // Трудный пациент. - 2015. – Т. 13. №7. - С. 36-40. 5. А.А. Соколова, В.А. Сулимов, Д.А. Напалков, А.В. Жиленко, Аникина О.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015. Т. 11. № 2. - С. 116-123. 6. А.В. Жиленко, И.Л. Царев, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов, А.А. Соколова. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники // Российский кардиологический журнал. - 2015, 9 (125). - С. 32–37.

Адрес ведущей организации

Индекс	119991
Объект	ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Город	Москва
Улица	Трубецкая
Дом	8
Телефон	8(495) 609-14-00, 8 (499) 248-01-81
e-mail	rektorat@mma.ru, expedition@mma.ru
Web-сайт	http://www.mma.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель и его научный руководитель(и) не являются ее сотрудниками, и не имеют научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе и профессиональному образованию Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России д.м.н., профессор



Шевченко Сергей Борисович

«20» сентября 2016г.

Воскресенский