

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.016.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 ноября 2016г, № 18

О присуждении Моревой Ольге Вячеславовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина» по специальности 14.01.05 (Кардиология) принята к защите 08.06.2016 г., протокол № 9, диссертационным советом Д 208.016.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11 апреля 2012г.

Соискатель Морева Ольга Вячеславовна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила лечебный факультет ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, в 2015 году окончила очную аспирантуру в НИИ

клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, в настоящее время временно не работает.

Диссертация выполнена в лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Панченко Елизавета Павловна, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Добровольский Анатолий Борисович, старший научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Грацианский Николай Андреевич – руководитель лаборатории клинической кардиологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства (г. Москва) и

доктор медицинских наук, профессор Гендлин Геннадий Ефимович – профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном

заклучении, подписанном Фоминым Виктором Викторовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой факультетской терапии №1, указала, что диссертация Моревой Ольги Вячеславовны «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина» является законченной, научно-квалификационной работой, в которой решена 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 2013 г. в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них: 2 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 4 работы – тезисы в материалах всероссийских и зарубежных конгрессов, научно-практических конференций. Во всех публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад – более 80%, общий объем научных публикаций – 18 страниц. Все заявленные Моревой Ольгой Вячеславовной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, и на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях, а также отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Морева О.В., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Донников А.Е., Титаева Е.В., Гуськова И.А. / Значимость общепринятых шкал HAS-BLED и HEMORR2HAGES для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, длительно принимающих варфарин. // Кардиология. 2015; – Том 55, №9. – С. 50-56.

2. Морева О.В., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. / Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин. // Кардиология. 2016; – Том 56, №2. – С. 40-46.

3. Морева О.В., Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. / Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза и риск рецидивирующих малых кровотечений при терапевтических значениях МНО у пациентов, длительно получающих варфарин. // Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция (55 ежегодная сессия) «70 лет борьбы за жизнь». Москва, 1-2 июня 2015г. – Тезисы, С. 64.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

доктора медицинских наук, профессора Евдокимовой Анны Григорьевны – профессора кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России;

доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича – заведующего первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»;

доктора медицинских наук, профессора Воронкова Юрия Ивановича – заведующего отделом «Клинико-физиологических исследований и экспертизы» и лабораторией «Клиника здорового человека» ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН (г. Москва).

Отзывы положительные, замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна проведенного исследования. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации, – изучению факторов риска развития геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и известными достижениями в области кардиологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлена частота случившихся кровотечений среди пациентов, впервые начавших лечение варфарином. Частота больших и малых кровотечений за первое полугодие составила 5,1% и 39,7%, соответственно. По мере лечения варфарином частота кровотечений снижалась, и за третье полугодие составила: 3,7% и 18,5%, соответственно; при этом частота малых кровотечений приблизилась к таковой у больных, длительно принимающих варфарин (16,7%);

определена структура кровотечений у пациентов, получающих длительную терапию варфарином. Наиболее часто встречались малые рецидивирующие кровотечения, возникающие при терапевтических значениях международного нормализованного отношения;

выявлены факторы риска любого кровотечения у больных, длительно принимающих варфарин, которыми стали трехкомпонентная антитромботическая терапия, кровотечения в анамнезе, нестабильный уровень

международного нормализованного отношения, гастропротективная терапия ингибиторами протонного насоса;

доказано, что носительство генотипов A/A VKORC1 и/или 2*/2*, 2*/3*, 3*/3* CYP2C19, определяющих повышенную чувствительность к варфарину, ассоциировалось с риском развития кровотечений в первый месяц лечения;

обнаружено, что снижение активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более чем на 15,5% связано с риском малых рецидивирующих кровотечений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что длительная терапия варфарином уменьшает активацию свертывания крови, что подтверждается снижением содержания фибриногена и Д-димера, а также активирует эндогенный фибринолиз, о чем свидетельствует увеличение комплекса плазмин- α_2 -антиплазмин;

изучена частота носительства трех полиморфизмов гена CYP2, контролирующего активируемый тромбином ингибитор фибринолиза у пациентов, длительно принимающих варфарин: 438 GG – 65,3%, 438 GA – 31,3%; 438 AA – 3,3%; 505 GG – 40%, 505 GA – 48%, 505 AA – 12%; 1040 CC – 59,3%, 1040 CT – 37,3%, 1040 TT – 3,3%;

обнаружена взаимосвязь между носительством полиморфизмов гена CYP2 и содержанием активируемого тромбином ингибитора фибринолиза – минимальный уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза наблюдался при носительстве полиморфизмов: 438AA, 505GG, 1040TT.

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

установлено, что целесообразно проводить исследование фармакогенетики варфарина у больных, впервые начинающих лечение, т.к. частота кровотечений в первый месяц терапии ассоциируется с носительством генотипов A/A VKORC1 и/или 2*/2*, 2*/3*, 3*/3* CYP2C9;

доказано, что обнаружение взаимосвязи между снижением активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более чем на 15,5% и

развитием малых рецидивирующих кровотечений обуславливает целесообразность исследования этого показателя до и через 3 месяца терапии варфарином. В случае снижения активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более чем на 15,5% рекомендуется предупреждать больных о возможном возникновении малых рецидивирующих кровотечений и, тем самым предотвращать необоснованную отмену антикоагулянтной терапии.

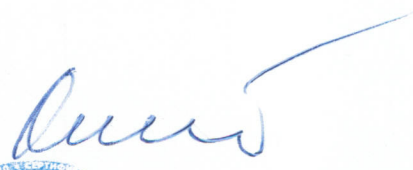
Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность результатов подтверждается достаточным количеством включенных в работу пациентов ($n=150$), для обследования которых применялись современные и высокотехнологичные методы. При статистической обработке данных использовали программы STATISTICA'10, Excel 2007 и Medcalc. Определяли вид распределения, вычисляли среднее, стандартное отклонение, медиану, интерквартильный размах. Были использованы: U-критерий Манна-Уитни, точный тест Фишера, критерий χ^2 -квадрат, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Вилкоксона. Многофакторный анализ был проведен с помощью процедуры пошагового дискриминантного анализа и метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости активируемого тромбином ингибитора фибринолиза была построена характеристическая кривая (ROC-curve).

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования: набор пациентов для исследования, создание электронной базы данных, участие в проведении инструментальных методов обследования, формирование банка биологических образцов для дальнейшего проведения коагуляционных и генетических исследований, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов, составление таблиц и рисунков; подготовка статей для публикации основных результатов диссертационного исследования и докладов по материалам диссертационной работы.

На заседании 23 ноября 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Моревой О.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.05 (кардиология), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



Оганов Рафаэль Гегамович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.



Киселева Наталия Васильевна

«24» ноября 2016 года.