

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом возраст-ассоциированных заболеваний Университетской клиники обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» (МНОИ МГУ) Орловой Яны Артуровны на диссертацию Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:
3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
3.1.18 -Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Фибрилляция предсердий входит в число наиболее распространенных в клинической практике нарушений ритма сердца, нередко сочетаясь с другими сопутствующими заболеваниями, имеющимися у пациентов. Здесь следует отметить, что распространенность сочетанной хронической болезни почек у таких пациентов может достигать 50%, и подобный фенотип полиморбидности существенно повышает риск в том числе геморрагических событий. При ведении пациентов с фибрилляцией предсердий одним из основополагающих принципов терапии является назначение антикоагулянтов. В современной практике все приоритеты отданы назначению именно прямых оральных антикоагулянтов, включая ривароксабан. Почечный путь элиминации этого ПОАК может достигать половины от общего объема экскретируемых метаболитов препарата, что в свою очередь в еще большей степени диктует необходимость особого внимания к профилю безопасности терапии и поиска предикторов кровотечений в условиях коморбидности. В этом аспекте особая роль может отводиться современным возможностям персонализации лечения, что прописано в большинстве клинических рекомендаций, и в частности

использованию потенциала фармакогенетики и перспективных маркеров клубочкового, подоцитарного и тубулоинтерстициального повреждения почек. Такой подход мог бы позволить учесть генетически детерминированные эффекты системы цитохромов печени и мембранных транспортеров ксенобиотиков, а с другой – вклад компрометированного состояния почек в метаболизм антикоагулянтов, и, соответственно, в геморрагические риски.

Учитывая вышеизложенное, следует отметить высокую актуальность и значимость диссертационного исследования Шаталовой Натальи Андреевны, посвящённого поиску новых факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек и сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, имеют высокую степень обоснованности. Достоверность достигается достаточной выборкой, последовательным двухэтапным дизайном исследования, позволившим выявить и проанализировать потенциальные предикторы кровотечений, как ретроспективно на основе данных реальной клинической практики, так и проспективно посредством чётко выстроенных критериев отбора пациентов и должного периода наблюдения.

В ходе исследования автором проведен обширный анализ наиболее актуальных и современных публикаций по проблеме геморрагических рисков у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, систематизированы данные о фармакогенетических аспектах безопасности терапии ривароксабаном, возможной роли в этом вопросе маркеров клубочкового и тубулоинтерстициального поражения почек, а также во

ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОДОБНЫМИ СВЕДЕНИЯМИ ВЫПОЛНЕНА ВСЕСТОРОННЯЯ обстоятельная интерпретация собственных результатов, что изложено в главе, посвященной их обсуждению.

Обсуждение результатов исследования аргументированно. Полученные в работе выводы и практические рекомендации основаны на собственных результатах и соответствуют цели и задачам исследования. Сформулированные автором суждения, гипотезы, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы, подтверждаются количественными характеристиками первичного материала (1 этап исследования – 339 историй болезни, 2 этап - 133 пациента) и адекватной методологией статистической обработки данных.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования несомненна и представляет безусловный научный интерес. В исследовании впервые изучено комплексное влияние клубочкового и тубулоинтерстициального повреждения почек (уровни в моче нефрина, NGAL, KIM-1, L-FABP) на наличие кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, получающих ривароксабан. При этом продемонстрирована связь уровня NGAL, KIM-1 с наличием кровотечений среди всей выборки пациентов, а также в подгруппе пациентов с отсутствием патологической альбуминурии – связь уровня NGAL, KIM-1 и нефрина с наличием кровотечений.

Впервые у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м², принимающих ривароксабан, выполнено генотипирование полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* с одномоментным

определением уровня остаточной равновесной концентрации ривароксабана и сравнительной оценкой активности изоферментной группы CYP3A в зависимости от наличия кровотечений. У обследованных пациентов не выявлено взаимосвязи между наличием кровотечений и остаточной равновесной концентрацией ривароксабана в крови, в том числе, скорректированной по его дозе, а также с носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*.

Впервые получены результаты о связи высокой метаболической активности CYP3A с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне 59-19 мл/мин/1,73 м², принимающих ривароксабан.

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов подтверждается также достаточным количеством больных, включенных в исследование (1 этап – 339 историй болезни, 2 этап исследования - 133 пациента), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования, применением современных и корректных статистических методов.

Должную степень научной новизны и актуальности результатов диссертационной работы подтверждает и тот факт, что они были доложены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

Комплексный подход к исследованию, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Шаталовой Н.А., выверенная статистическая обработка данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Научно-практическая значимость

Работу отличает высокая практическая значимость. На основании полученных результатов сформулированы конкретные, выполнимые в реальной клинической практике, рекомендации.

Полученные автором результаты внедрены в клиническую практику отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» и ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» и используются в учебных программах кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 научных работы в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, из них 1 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS. В публикациях в полной мере отражены результаты исследования.

Оценка содержания диссертации

Работа Шаталовой Н.А. написана литературным языком, изложена на 270 страницах, иллюстрирована 5 рисунками и 93 таблицами. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 10 приложений (опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации. Список литературных источников насчитывает 370 источника, из которых 48

отечественных и 322 зарубежных. Материал в работе изложен логично и последовательно.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, сформулирована его цель и задачи, в полной мере раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость, аргументирована степень достоверности полученных результатов и обозначены основные положения, выносимые на защиту, раскрывающие суть диссертационной работы.

В обзоре литературы автор анализирует современные публикации по проблеме безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий, в том числе в условиях хронической болезни почек, раскрывает состояние вопроса в отношении возможности персонализации антитромботической терапии и роли здесь фармакогенетики. В обзоре литературы подробно изложены работы, посвященные аспектам эпидемиологии фибрилляции предсердий, включая сочетание с хронической болезнью почек, а также исследования, где изучаются маркеры почечной функции и биомаркеры геморрагического риска у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В главе «Материалы и методы исследования» корректно, четко и подробно описан дизайн научной работы, характеристика обследованных пациентов, критерии включения, невключения и исключения, использованные клинические, лабораторные и инструментальные методики, детально изложен ход фармакогенетического анализа. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Следует также отметить полноту описания методов статистического анализа полученных данных, которые соответствуют современным рекомендациям и подчеркивают достоверность результатов.

Глава по результатам первого этапа исследования посвящена ретроспективному анализу историй болезни у пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий, в том числе в сочетании с хронической болезнью

почек, находившихся на лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы. Автором изложена структура полиморбидности у пациентов с фибрилляцией предсердий, детально проанализирована антикоагулянтная терапия. В результате исследования обнаружена высокая распространенность анемии, инфаркта, инсульта в анамнезе, ожирения, анемии, хронической сердечной недостаточности III/IV функциональных классов по NYHA среди пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек. Также было выявлено, что в 16-20% пациентов не были назначены препараты группы антикоагулянтов, а примерно в 6% случаев у пациентов не выполнено необходимое снижение дозировки ривароксабана согласно инструкции по применению препарата. Полученные результаты иллюстрируют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий на уровне практического звена здравоохранения.

В главе 4, посвящённой результатам второго этапа исследования, проанализированы структура и частота кровотечений, возникших на фоне приема ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²). Автором выполнен ретро- и проспективный анализ возможной ассоциированности клинических параметров (в том числе индекса коморбидности Чарлсон, когнитивного и психического статуса, качества жизни), показателей суточного мониторирования артериального давления, альбуминурии, уровня маркеров подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального повреждения (NGAL, KIM 1, L-FABP), носительства ряда генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293), минимальной равновесной концентрации ривароксабана, метаболической активности цитохрома P450 с наличием кровотечений. Продемонстрирована взаимосвязь ожирения, стабильной стенокардии напряжения с наличием кровотечений. Результаты,

полученные автором, свидетельствуют об ассоциированности уровня NGAL, KIM-1 (у пациентов с нормоальбинурией – нефрин, NGAL, KIM-1), высокой метаболической активности с наличием кровотечений.

Следует отметить, что главы по результатам диссертационного исследования хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации.

Пятая глава посвящена обсуждению полученных результатов, в которой автором приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов. Автор выдвигает гипотезы и предлагает объяснения полученным результатам. Изложение обладает целостностью и завершенностью.

Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Обращает на себя внимание завершенность исследования с решением задач в полном объеме на высоком научно-методическом уровне, а также комплексный подход к проведению исследования. Заключение логично отражает основные результаты работы и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями

«Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

Общая оценка представленной работы положительная.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Однако в процессе изучения работы возник следующий вопрос:

- С учетом включения пожилых пациентов (средний возраст 81,5 лет), не проводилась ли оценка наличия и выраженности старческой астении, как известного фактора определяющего низкую приверженность лечению и потенциального предиктора кровотечений?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», выполненная под руководством доктора медицинских наук, Мирзаева Карина Бадавиевича и кандидата медицинских наук, доцента Кочеткова Алексея Ивановича, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – поиска новых факторов риска кровотечений при приеме ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией, что имеет существенное значение для клинической фармакологии и ведения пациентов в клинике внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шаталовой Натальи Андреевны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор, Шаталова Наталья Андреевна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни.

«23» сентября 2024г.

Оппонент

Заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний Университетской клиники обособленного подразделения

Медицинский научно-образовательный институт
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» (МНОИ МГУ),
доктор медицинских наук, профессор,
ученый секретарь МНОИ МГУ



Я.А. Орлова

Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
(МНОИ МГУ). Адрес 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10.
Телефон +7(495)-531-27-43 Сайт в сети интернет: www.mc.msu.ru
E-mail: info@mc.msu.ru