

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алексеевой Александры Сергеевны
**«ВЛИЯНИЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ
АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К У ПАЦИЕНТОВ С
НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЕНОЗНЫМ
ТРОМБОЭМБОЛИЗМОМ»,**

представленной к защите на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Венозные тромбоэмболические осложнения на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 000 населения. В течение месяца после выявления тромбоза глубоких вен от тромбоэмболии легочной артерии умирает около 6 % пациентов. В отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей, сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы венозной системы нижних конечностей, с высокой вероятностью развития трофических язв при отсутствии адекватного лечения. Еще одним осложнением тромбоэмболии легочной артерии является хроническая постэмболическая легочная гипертензия, развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия в течение 5 лет приводит к смерти 10–15 % больных, перенесших массивную тромбоэмболию легочной артерии. Несмотря на появление альтернативных пероральных антикоагулянтов (прямые ингибиторы IIa и Xa факторов свёртывания крови) представитель антагонистов витамина К - варфарин продолжает использоваться для лечения и профилактики тромбозов, в том числе и у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Диссертационная работа Алексеевой А. С. посвящена изучению персонализированного подхода в терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбоэмболизмом. Работа проведена на достаточном материале, в I части методом сплошной выборки были включены 2230 пациентов, получавших терапию антагонистами витамина К. Вторая часть посвящена проспективному исследованию 107 пациентов, принимающих варфарин в период с 2012 г. по

2013 г., которым проводилось фармакогенетическое тестирование, обучение в школе варфаринотерапии и последующее наблюдение в течение 6 месяцев в антикоагулянтном кабинете Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич». В работе использованы глобальный тест исследования системы гемостаза, молекулярно-генетическое тестирование для выявления маркеров наследственной тромбофилии с оценкой их влияния на развитие венозных тромбоэмболических осложнений проводилось у 68 пациентов с тромбозами глубоких вен, применён фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина.

Результаты молекулярно-генетического анализа установили взаимосвязь протромбогенного аллельного полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1 675 5G>4G) и гене протромбина (F II G20210-A) с низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции на фоне терапии варфарином. У пациентов с носительством гетерозиготной мутации в гене фактора Лейдена (F V G1691-A) в 1-й месяц варфаринотерапии уровень тромбина был статистически значимо ниже чем у пациентов при его отсутствии, а на фоне продленной варфаринотерапии статистически значимо снижался. Показана значимость глобальных тестов – тромбодинамики при терапии варфарином. В условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете варфаринотерапии выявлено отсутствие спонтанного тромбообразования на 15-е сутки исследования в сравнении с 1-ми, 7-ми сутками и снижение начальной скорости роста сгустка на 15-е сутки. Доказана необходимость дополнительного проведения фармакогенетического тестирования у пациентов: нуждающихся в длительной (пожизненной) варфаринотерапии у пациентов с протезированными клапанами сердца, фибрилляцией предсердия; с наличием в анамнезе геморрагических событий; с частыми малыми кровотечениями при целевых значениях показателя международного нормализованного отношения; наличии сопутствующей медикаментозной терапии ингибиторами цитохромов P450. Все эти результаты имеют не только научную, но и практическую значимость.

Автореферат выполнен в соответствии со стандартами оформления. В нём изложены основные положения, научная новизна, теоретическая и практическая значимость проведённого диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации. Сформулированные автором, задачи в полной мере позволяют осуществить цель научной работы. Выводы и практические рекомендации логично сформулированы и подтверждаются

полученными результатами. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством включённых в диссертационное исследование пациентов, применением современных методов лабораторно-инструментального обследования и математической статистики. Принципиальных замечаний к автореферату Алексеевой А. С. нет.

Основные положения диссертационного исследования представлены на всероссийских, международных научно-практических конференциях, тематика которых соответствует направлению работы.

По теме диссертации опубликовано 35 печатных работах, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации.

Таким образом, на основании представленного автореферата можно заключить, что диссертационная работа «Влияние персонифицированного подхода на эффективность и безопасность терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом» Алексеевой Александры Сергеевны полностью соответствует предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Решетняк Татьяна Магомедалиевна

доктор медицинских наук, профессор
заведующая лаборатории сосудистой ревматологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой "

27 декабря 2019 г.

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А

Тел.: +7(495) 1092910

E-mail: sokrat@irramn.ru

Сайт: <http://rheumatolog.su>

Подпись профессора Т. М. Решетняк заверяю
Учёный секретарь ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

