

## **О Т З Ы В**

**официального оппонента на диссертацию Долговой Екатерины Львовны  
«Особенности клинического и лабораторного контроля за антикоагулянтной  
терапией у больных фибрилляцией предсердий», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.05 – кардиология.**

### **Актуальность исследования**

Работа Е.Л.Долговой посвящена одному из важных вопросов современной кардиологии – изучению особенностей подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Значение фибрилляции предсердий, обусловлено широкой распространенностью этого нарушения сердечного ритма, ассоциирующегося с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, ухудшением качества жизни данной группы пациентов. Сердечной недостаточность, осложняющая фибрилляцию предсердий, сопровождается частыми госпитализациями, которые ложатся тяжелым бременем на сферу социальной поддержки населения развитых стран.

До настоящего времени остается мало изученным вопрос сочетанного влияния клинических и генетических характеристик на особенности титрации дозы варфарина (терапевтическая доза, колебания МНО и длительность подбора дозы). Активное внедрение в практику новых оральных антикоагулянтов актуализирует вопрос не только их сравнительной характеристики с варфарином по эффективности и безопасности, но также и о возможном влиянии различных антикоагулянтов на качество жизни пациентов.

### **Содержание работы**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведены 220 источников, в том числе 95 – отечественных и 125 – зарубежных. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 16 рисунками. Обзор литературы читается легко и с интересом. Автор довольно лаконично, но содержательно описывает фундаментальные представления о возможных взаимосвязях клинико-лабораторных факторов с характеристиками подбора дозы варфарина. Стоит отметить, что автор уделяет должное внимание проведенным исследованиям, в той или иной степени перекликающимся с данной диссертационной работой. Это формирует достаточно полное представление о сути изучаемых явлений и о современных наработках по данной проблеме.

Во второй главе представлен анализ клинического материала. Подробно изложены применяемые лабораторные и инструментальные методы исследования. Автор приводит не только показатели, по которым оценивались результаты обследований, но и указывает цели использования тех или иных диагностических критериев. Всего в исследовании принял участие 301 пациент, из числа которых были выделены 124 человека, разделенных на несколько групп в зависимости от задачи определенного этапа исследования.

В третьей главе представлены результаты анализа связи особенностей титрации дозы варфарина с клиническими характеристиками пациентов с фибрилляцией предсердий. Отмечено, что индивидуальная терапевтическая доза варфарина, длительность ее подбора и колебания значений международного нормализованного отношения взаимосвязаны с такими клиническими показателями как ожирение, перенесенные инфаркты миокарда, патология щитовидной железы, прием амиодарона, курение, и не зависят от основных лабораторно-инструментальных характеристик тяжести заболевания у больных с фибрилляцией предсердий.

В четвертой главе рассмотрено влияние генетических характеристик пациента на показатели титрации варфарина и возможного их сочетанного влияния с ранее выявленными клиническими факторами. Определялся полиморфизм следующих генов – VKORC1, цитохрома CYP2C9, CYP4F2 и GGСХ, так как полиморфизм именно этих генов, главным образом, оказывает влияние на биотрансформацию варфарина. Особенности периода титрации дозы варфарина связаны не только с полиморфизмом основных известных генетических маркеров (CYP2C9, CYP4F2, GGСХ, но и с VKORC1, а также некоторыми комбинациями полиморфных вариантов этих генов с определенными клиническими признаками, а именно перенесенными инфарктами миокарда, курением и приемом амиодарона.

В пятой главе изложены результаты анализа качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий, длительное время получающих антикоагулянтную терапию варфарином, в зависимости от системы наблюдения за пациентом. Отмечено, что при выходе пациентов из клинических исследований и переходе их в систему практического здравоохранения необходимо уделять существенное внимание изменениям в качестве жизни данной группы пациентов. Очевидно, данная категория больных нуждается в определенной поддержке в данный период, так как выявлено значимое снижение качества жизни пациентов в основном за счет физического компонента.

Шестая глава работы посвящена изучению динамики изменения качества жизни пациентов принимающих варфарин или новые оральные антикоагулянты. Установлено, что у больных с фибрилляцией предсердий, длительно (6 месяцев) принимающих варфарин, характеристики эмоционального компонента качества жизни достигают более высоких значений, а показатели физического компонента – более низкого уровня, чем у пациентов, придерживающихся терапии новыми оральными антикоагулянтами, при этом длительное применение новых оральные антикоагулянтов не вызывает существенного изменения показателей качества жизни.

В Заключении в аналитической форме, удобной для восприятия, изложены и обсуждены основные данные по результатам проведенных исследований.

### **Степень научной новизны и достоверность результатов**

В диссертации Е.Л.Долговой впервые выявлено влияние определенных клинических и генетических характеристик не только на подобранную дозировку варфарина, но и на длительность ее подбора и колебания МНО у пациентов с фибрилляцией предсердий. Впервые установлено, что завершение участия в клинических исследованиях и переход на рутинное амбулаторное лечение оказывает существенное влияние на показатели качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий. Отмечены разнонаправленные изменения показателей качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема варфарина, при отсутствии значимой динамики при длительном приеме новых оральных антикоагулянтов.

Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений.

### **Практическая ценность работы**

Диссертация Е.Л.Долговой имеет очевидную практическую ценность. Ее результаты могут быть использованы в практике кардиологических и терапевтических отделений. Результаты проведенного исследования доступны для понимания широкой аудиторией специалистов, использованные в работе диагностические методы целесообразно применять в рутинной практике. Полученные научные факты могут служить теоретической основой для разработки предложений по совершенствованию тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Имеется некоторое количество опечаток, которые не снижают сугубо положительной оценки работы в целом.

Вопрос: с какими осложнениями проводимой антикоагулянтной терапии вы сталкивались при выполнении работы?

## Заключение

Диссертационная работа Екатерины Львовны Долговой «Особенности клинического и лабораторного контроля за антикоагулянтной терапией у больных фибрилляцией предсердий» является самостоятельным законченным научным квалификационным трудом, посвящённым решению актуальной научной задачи. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Таким образом, диссертация Е.Л.Долговой на тему «Особенности клинического и лабораторного контроля за антикоагулянтной терапией у больных фибрилляцией предсердий» является законченной научно-квалификационной работой и по практической, теоретической значимости соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 30.07.2014г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор, Долгова Екатерина Львовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой терапии  
медицинского института ФГБОУ ВПО  
Пензенский государственный университет  
Министерства образования и науки России,  
доктор медицинских наук, профессор



В.Э. Олейников

440026, г. Пенза, ул. Красная, д.40  
Тел.: (8412) 59-18-61  
e-mail: [v.oleynikof@gmail.com](mailto:v.oleynikof@gmail.com)

Подпись д.м.н., профессора В.Э. Олейникова заверяю  
Ученый секретарь к.т.н.




О.С.Дорофеева

15.02.2016г.