

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05
на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Батюкиной Светланы Владимировны «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 сентября 2023г., № 1

О присуждении Батюкиной Светлане Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек» по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки) принята к защите 18 июля 2023 г., протокол № 1-б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Батюкина Светлана Владимировна, 1993 года рождения, в 2018 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский

государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «лечебное дело». По окончании медицинского ВУЗа (с 2018 г. по 2020 г.) обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2020 г. по 2023 г. обучалась в аспирантуре на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Внутренние болезни». С 1 сентября 2023 г. работает на вышеупомянутой кафедре в должности старшего лаборанта.

Диссертация выполнена на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научные руководители:

Мирзаев Карин Бадавиевич - доктор медицинских наук (3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология), проректор по научной работе, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

- Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук (3.1.18. – Внутренние болезни), профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
 - Кисляк Оксана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в своем положительном заключении, составленном д.м.н., профессором Ших Е.В., заведующей кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и д.м.н., профессором Павловым Ч.С., заведующим кафедрой терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и утвержденным к.м.н., доцентом Бутнару Д.В., проректором по научной и международной деятельности, указала, что диссертация Батюкиной С.В. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно разработка персонализированного подхода к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек, имеющей существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, отражающие основные результаты диссертации - 4 статьи, из них в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 4 статьи, в журналах, включенных в международную базу данных SCOPUS, – 2 статьи. Все работы посвящены персонализированному подходу к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара / С.В. Батюкина, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, Р.Р. Романовский, Н.А. Шаталова, М.С. Черняева, Д.А. Сычев // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 57–65.
2. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана / С.В. Батюкина, М.С. Черняева, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 40. – С. 8–15.
3. Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям STOPP/START / А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Н.А. Шаталова, В.А. Дё, И.С. Куликов, Н.А. Араблинский, Н.Ю. Воеводина, В.Р. Шастина, С.В. Горбатенкова, М.С. Черняева, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 557–572.
4. Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования / Д.А.Сычев, С.В. Батюкина, О.Д. Остроумова, К.Б. Мирзаев, А.И. Кочетков, Ш.П.

Абдуллаев, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, А.В. Асоскова, Н.П. Денисенко, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - Т. 78, № 2. - С. 120–131.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Верткина Аркадия Львовича, заведующего кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит;
2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Подзолкова Валерия Ивановича, заведующего кафедрой факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отзыв положительный, замечаний не содержит;
3. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента Серебровой Светланы Юрьевны, ведущего научного сотрудника Научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России.
Отзыв положительный, замечаний не содержит;
4. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Бобковой Ирины Николаевны профессора кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования врачей ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
Отзыв положительный, замечаний не содержит;
5. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Решетько Ольги Вилоровны Заведующей кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.
Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии и терапии, а ведущая

организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработан персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек;

– доказана перспективность использования STOPP/START-критериев и шкалы антихолинергической нагрузки для оценки медикаментозной терапии у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек;

– доказана взаимосвязь различных клинических и лабораторных маркеров (ожирение, более высокий уровень тревоги, лучший когнитивный статус, более высокая вариабельность систолического артериального давления в период бодрствования, более высокий уровень нефрина в моче, более низкая метаболическая активность изоферментной группы CYP3A) с риском развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном;

– предложено определение уровня нефрина в моче для выявления подгруппы пациентов с повышенным риском кровотечений и определения тактики ведения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном;

– доказано отсутствие необходимости проведения генотипирования (по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*) и фармакокинетического исследования для прогнозирования рисков геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- установлена частота встречаемости неоптимальной медикаментозной терапии согласно START / STOPP критериям и шкале антихолинергической нагрузки (АХН);
- применительно к проблематике диссертации результативно использованы как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так современные методы фармакокинетического исследования, фармакогенетического тестирования, определения полиморфизмов генов, фенотипирования изоферментной группы СУР3А;
- доказана взаимосвязь кровотечений с наличием ожирения, более высоким уровнем тревоги по шкале Бека, более высокой вариабельностью систолического АД в период бодрствования согласно результатам суточного мониторинга;
- изучена взаимосвязь маркеров подоцитарного повреждения (нефрина) с риском кровотечений и предложено определение уровня нефрина в качестве прогностического маркера риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек;
- установлено отсутствие влияния изучаемых полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP3A4* на метаболическую активность изоферментной группы СУР3А и остаточную концентрацию апиксабана;
- изложены доказательства связи генотипа *AG* полиморфного маркера *CYP3A5*3* с риском кровотечений, влияния сниженной активности изоферментной группы СУР3А на риски кровотечений.

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

- разработаны и внедрены в практику алгоритмы выявления факторов риска развития кровотечений у пациентов, находящихся на стационарном лечении с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек;
- определена целесообразность проведения ревизии лекарственных назначений на предмет соответствия критериям START / STOPP и шкале

антихолинергической нагрузки у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, находящихся на стационарном лечении;

– представлены предложения по дальнейшему совершенствованию персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии, направленные на изучение почечных маркеров на разных стадиях хронической болезни почек, фармакогенетических особенностей пациентов с целью профилактики риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.

Положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе 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.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах обследования 180 историй болезни пациентов первого этапа и 142 пациентов второго этапа исследования с использованием современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов, их отбор в исследование и динамическое наблюдение на протяжении всего исследования, автором самостоятельно выполнялся сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, автор принимал непосредственное участие в проведении

и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, и внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации врачей-терапевтов и клинических фармакологов. Автор лично подготовил текст диссертации, лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, из них 2 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS.

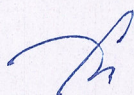
В диссертации решена актуальная научная задача по персонализированному применению аликсабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Батюкиной Светланы Владимировны «Персонализированный подход к оценке безопасности аликсабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. - Внутренние болезни (медицинские науки).

На заседании 27 сентября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Батюкиной Светлане Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 4 д.м.н., по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки) – 3 д.м.н.) участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«27» сентября 2023 г.