

Заключение

**членов экспертной комиссии диссертационного совета Д.001.018.01
при ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой по диссертационной работе
Сатыбалдыевой Марии Азаматовны
от «04» 02 2019 года**

Комиссия в составе: доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук Амирджановой Веры Николаевны, доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, избрана для определения соответствия диссертации Сатыбалдыевой М.А. «Венозные тромбозные осложнения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, специальности 14.01.22 – «Ревматология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукописи диссертации и автореферата, ксероксы 9 публикаций и 10 тезисов по диссертации Сатыбалдыевой Марии Азаматовны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Венозные тромбозные осложнения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» выполнена в лаборатории сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.) и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология». Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Решетняк Татьяна Магомедалиевна.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Сатыбалдыевой М.А. посвящена *актуальной проблеме* изучения факторов риска, часто-

ты венозных тромбозомболических осложнений, а также их профилактике и лечению за счет прямых ингибиторов тромбина и антагонистов витамина К у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом.

Венозные тромбозомболические осложнения на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой. В общей популяции ежегодно фиксируют 50-70 новых случаев заболевания на 100 000 населения. Известно, что при ревматических заболеваниях повышается риск развития венозных тромбозомболических осложнений. Так, при ревматоидном артрите венозные тромбозы отмечаются в 2-8 раз чаще, чем в общей популяции, их встречаемость составляет 3,5-8,9 на 1000 пациенто-лет. Некоторые авторы рассматривают наличие РА как отдельный фактор риска тромбообразования. Среди системных заболеваний соединительной ткани лидером по частоте развития тромбозомболических событий является системная красная волчанка. Тромбозы у больных системной красной волчанкой развиваются в 10-14 раз чаще, чем в общей популяции, и их встречаемость составляет от 4,2 до 16 на 1000 пациенто - лет. Антифосфолипидные антитела, которые ассоциируются с развитием антифосфолипидного синдрома, считаются самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин потерь беременности.

В диссертационной работе в результате многомерного анализа с использованием логистической регрессии было установлено, что риск развития венозных тромбозомболических осложнений при ревматоидном артрите ассоциируется с высокой активностью ревматоидного артрита, варикозным расширением вен нижних конечностей, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, и весовые коэффициенты составили 1,1; 2,5; 1,0; 0,9, соответственно. Согласно полученной модели ($p < 0,001$) риск венозных тромбозомболических осложнений можно прогнозировать по следующей формуле:

$Z = 1,1 * \text{высокая активность ревматоидного (да-1 / нет-0)} + 2,5 * \text{варикозное расширение вен нижних конечностей (да-1 / нет-0)} + 1,0 * \text{гиперхолестеринемия (да-1 / нет-0)} + 0,9 * \text{артериальная гипертензия (да-1 / нет-0)}$.

Значение $Z > 2,09$ определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 67%, специфичность 88%, положительная прогностическая точность 86%.

По результатам работы у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой отмечена эффективность и безопасность терапии дабигатраном этексилатом: частота тромбозов на фоне применения дабигатрана этексилата у больных ревматоидным артритом составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет, частота малых кровотечений — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет; у больных системной красной волчанкой без антифосфолипидного синдрома не зарегистрировано случаев кровотечений и венозных тромбозов на фоне терапии дабигатраном этексилатом. У пациентов с антифосфолипидным синдромом отмечена эффективность и хорошая переносимость дабигатрана этексилата: частота тромбозов (венозных и артериальных) у пациентов с антифосфолипидным синдромом и с системной красной волчанкой или без нее была сопоставима в группе дабигатрана этексилата и в группе варфарина и составила 16,5 и 16,8 случаев на 100 пациенто-лет соответственно, а частота кровотечений у пациентов с антифосфолипидным синдромом и с системной красной волчанкой или без нее была ниже в группе дабигатрана этексилата, чем в группах варфарина, и составила 5,5 и 30,1 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно. Частота острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с антифосфолипидным синдромом в группе пациентов, получавших дабигатрана этексилат, была выше по сравнению с группой, принимавших варфарин, и составила 6,3 и 2,5 случая на 100 пациенто-лет, соответственно.

Согласно полученным данным, рецидивы артериальных тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом, получавших дабигатрана этексилат, ассоциировались с артериальными тромбозами или их сочетанием с

венозными в анамнезе ($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,1–20,1)); сетчатым ли-
ведо ($p < 0,05$, ОШ = 8,5 (95 % ДИ: 2,0–36,2)); полиморфизмом в генах рецеп-
торов тромбоцитов гликопротеина Ia и IIIa (C807T в гене GrIa I и T1565C в
гене GrIIIa, соответственно) ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 0,9–81,7)) и ($p < 0,05$,
ОШ = 11,2 (95 % ДИ: 1,4–89,2)). Факторами риска рецидива тромбозов любой
локализации у пациентов с антифосфолипидным синдромом при терапии
дабигатраном этексилатом были молодой возраст (до 45 лет) ($p < 0,05$,
ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 1,1–73,4)); длительность антифосфолипидного синдрома
более 10 лет ($p < 0,05$, ОШ = 4,6 (95 % ДИ: 1,4–14,9)); ожирение ($ИМТ \geq 30$)
($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,2–16,1)). Риск развития кровотечений у пациен-
тов с антифосфолипидным синдромом, получавших дабигатрана этексилат,
ассоциировался с удлинением тромбинового времени > 200 с ($p < 0,05$,
ОШ = 6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0)).

При валидации русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym
проводилась сделан вывод о том, что опросник VEINES/QoI-Sym является
надежным и валидным инструментом и может быть использован для оценки
качества жизни в динамике у пациентов с ревматическими заболеваниями и
патологией вен нижних конечностей.

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных
ревматоидным артритом ассоциируется с высокой активностью ревматоид-
ного артрита, варикозным расширением вен нижних конечностей, артериаль-
ной гипертензией, гиперхолестеринемией.

2. Дабигатран этексилат эффективен и безопасен в профилактике и ле-
чении венозных тромбоэмболических осложнений у больных ревматоидным
артритом и системной красной волчанкой.

3. Для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у
больных антифосфолипидным синдромом при неэффективности и (или)
трудностях подбора дозы варфарина показано назначение дабигатрана этек-
силата.

4. Рецидивы артериальных тромбозов у больных антифосфолипидным синдромом, принимавших дабигатран этексилат, ассоциировались с сетчатым ливедо, полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов и артериальными тромбозами в анамнезе.

5. Опросник VEINES-QOL/Sym — надежный и чувствительный инструмент для оценки качества жизни у пациентов с ревматическими заболеваниями и венозными тромбозомболическими осложнениями.

Заключение

На основании экспертизы рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Венозные тромбозомболические осложнения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме», представленной Сатыбалдыевой М.А. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует шифру специальности 14.01.22 – «Ревматология». В автореферате и материалах семи статей опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, двух статей, опубликованных в зарубежных журналах и десяти тезисах достаточно полно отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБУ НИИР имени В.А. Насоновой.




Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

1. **Моисеев Сергей Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

2. **Аршинов Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В качестве ведущего учреждения – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Члены экспертной комиссии
Диссертационного совета при
ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой:

Член комиссии		д.м.н., профессор Ананьева Л.П.
Член комиссии		д.м.н. Амирджанова В.Н.
Член комиссии		д.м.н. Попкова Т.В.

Югнеев Александрович Л.П,
Амирджанов В.Н, Попкова Т.В
Завершено.

Ведущий специалист
Отдел кадров
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
"Российский национальный исследовательский университет
имени В.А. Насоновой"