

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Низамовой Лилии Талгатовны «Факторы риска при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью», принятую к защите диссертационным советом Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность избранной темы. Диссертация Лилии Талгатовны Низамовой, как это хорошо обосновано в соответствующем разделе введения, направлена на решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, за счет рациональной моно- и двойной антитромбоцитарной терапии.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что хроническая сердечная недостаточность, в этиологической структуре которой доминирует ишемическая болезнь сердца, ассоциирована с неприемлемо высоким риском тромбоза и тромбоемболий (в силу стаза крови, гиподинамии и ошибок дегидратационной терапии до 40% больных с выраженной сердечной недостаточностью имеют признаки тромбоза глубоких вен и у 5,5% пациентов течение декомпенсации осложняют тромбоемболии легочной артерии). Учитывая это, становится понятным высокий интерес исследователей различных специальностей к вопросу эффективности и безопасности применения у этих пациентов лекарственных средств, влияющих на состояние свертывающей системы крови. И если с применением антикоагулянтов и фибринолитиков у пациентов с острой и хронической коронарной и сердечной недостаточностью все относительно ясно (в соответствующих Национальных и Международных рекомендациях подробно описаны показания, противопоказания, стратегия и тактика применения), то так называемая медицина, основанная на

доказательствах, до сих пор не дает однозначного ответа на вопрос об обоснованности широкого использования при хронической сердечной и коронарной недостаточности препаратов, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

При этом практический врач находится под давлением лавины рождающейся в научных центрах разноречивой информации, когда одни профессиональные медицинские сообщества, эксперты и агрессивная телевизионная рекламная компания фармпроизводителей (многие пациенты цитируют клипы «Аспирин Кардио. Потому что Вы нужны», «Аспирин Кардио – защита сердца без вреда для желудка») обосновывают расширенные показания к назначению ацетилсалициловой кислоты (иногда и других антитромбоцитарных препаратов и их комбинации), в том числе, для первичной профилактики коронарных и церебральных катастроф, а другие (в частности, эксперты общества специалистов по сердечной недостаточности) – занимают более взвешенную позицию, справедливо указывая на то, что убедительных данных о целесообразности применения каких-либо антиагрегантов для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (за исключением острого и подострого периодов инфаркта миокарда, а также случаев ангиопластики, особенно с применением стентов с лекарственным покрытием) нет.

Учитывая различные точки зрения, имеющиеся в литературе, которые можно продолжать приводить бесконечно, Лилия Талгатовна посчитала необходимым выполнить инициативное научное исследование, адресованное к решению обозначенной актуальной для внутренней медицины задачи. Используя повелительное наклонение, целевой вопрос научно-квалификационной работы соискатель ученой степени сформулировала следующим образом: «Определить факторы, влияющие на агрегацию тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией». Следует отметить, что такая целевая установка шире направления исследования, обозначенного в названии диссертации (в фокусе внимания исключительно больные ишемической болезнью сердца), которое, на

мой взгляд, не является удачным (на старте можно подумать, что речь пойдет о «подводных камнях» лабораторной и/или инструментальной диагностики изменения агрегатного состояния крови, мешающих корректной оценке абстрактного «антиагрегантного эффекта»). Целевой вопрос был детализирован в 5 задачах, стоящих перед исследованием, которые сформулированы корректно и соответствуют поставленной цели.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Научная новизна результатов рассматриваемой диссертационной работы, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, а также их достоверность особых сомнений не вызывают. Выполненное автором комплексное обследование пациентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической (гипертоническая болезнь) природы позволило расширить существующие представления о парциальном влиянии модифицируемых и немодифицируемых кардиоваскулярных факторов риска и изменения свойств коллагенсвязывающих рецепторов тромбоцитов (однонуклеотидный полиморфизм *C807T* гена *интегрина альфа-2 (ITGA2)*, по какой-то причине на страницах 7 и 8 диссертации обозначаемый как полиморфизм гена коллагена) на функциональную активность тромбоцитов у этих больных. Несмотря на то, что из множества известных (описано около двух десятков) генов-кандидатов гиперагрегации тромбоцитов и/или резистентности к ацетилсалициловой кислоте изучался лишь *ITGA2*, а также на скромный спектр тестов функциональной активности тромбоцитов (в качестве индуктора агрегации использовали только раствор АДФ), сведения об ассоциации аллельного варианта гена *ITGA2* (полиморфизм *C807T*) с гиперфункцией тромбоцитов и частотой «сердечно-сосудистых катастроф» не могут быть, как это может кому-то показаться на первый взгляд, названы трюизмом, поскольку касаются селективной популяции пациентов.

Практическая значимость результатов исследования, выполненного Лиливой

Талгатовной, очевидна, так как они дают ключ к пониманию неудач, наблюдающихся в ряде случаев при попытке фармакологической коррекции нарушений первичного гемостаза. Последние, конечно, не могут стать основой для научно-обоснованных рекомендаций по широкому применению антиагрегантов при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но их, безусловно, необходимо учитывать в ходе оценки эффективности моно- и двойной антитромбоцитарной терапии в ситуации, когда ее польза многократно превышает известные риски.

Диссертация построена традиционно, изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 179 источников, среди которых доминируют работы (n=107) зарубежных авторов (ссылки на работы фундаментального характера преобладают над относящимися к периодике последних трех лет). Работа иллюстрирована 14 рисунками, а основные количественные и качественные данные представлены в 29 таблицах.

В целом качество оформления диссертации оставляет хорошее впечатление, работа легко и с интересом читается. Тем не менее, структура и оформление рукописи не во всем соответствуют актуальному Национальному стандарту Российской Федерации (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Так в диссертации и автореферате нет ряда необходимых разделов (например, «степень разработанности темы исследования», «методология и методы исследования»). Диссертация перегружена аббревиатурами, а некоторые аббревиатуры (особенно в автореферате) не имеют расшифровки при первом упоминании и в списке сокращений (например, ОКС, ИМЭиФК, НИР, АПФ, ITGA2, ПЦР, ПИКС, СН-нФВ). Лилии Талгатовне не удалось избежать досадных опечаток (например, «сердено-сосудистой» на 7-й странице диссертации, «приорететных» на 9-й странице диссертации, «концентациях» на 47-й странице диссертации, «тромборцитов» на 79-й, 102-й страницах диссертации, «трмбоцитов» на 16-й странице автореферата, «пациентми» на 20-й странице автореферата), неудачных

формулировок (например, «коморбидность причин», «патогенетических механизмов», «сохранялась незначительно повышена спонтанная агрегация», «тяжестью функционального класса ХСН», «маркером системного воспаления интерлейкином», «достоверным снижением»).

В обзоре литературы автором достаточно полно отражены современные представления о роли тромбообразования (в частности, патологии первичного гемостаза) в механизмах сердечно-сосудистых заболеваний, месте ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромбозов при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, а также проблеме аспиринорезистентности. Следует отметить, что анализируя данные научных публикаций, соискатель ярко продемонстрировал навыки, относящиеся к компетенции зрелого, эрудированного исследователя. Актуальный ГОСТ для библиографических записей использован автором корректно.

2-я глава содержит описание материала и методов исследования. Дизайн клинического исследования не предусматривал процедуры рандомизации и представлен в виде рисунка, но мне не удалось понять в полной мере все детали сложного исследования без знакомства с текстом раздела 2.1. диссертации.

Протокол научно-квалификационной работы Лилии Талгатовны одобрен «этической комиссией ИМЭиФК УлГУ». Важно отметить, что все пациенты, в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека, были уведомлены о целях и задачах исследования и подписали информированное согласие на проведение исследования. Исследование выполнено «в рамках НИР - научного направления «Особенности течения и лечения больных артериальной гипертонией с сочетанной патологией: ИБС и сахарным диабетом» ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн» (УОКГВВ)», однако сахарный диабет входил в «Критерии невключения в исследование».

Подробно описав «Критерии включения в исследование» и «Критерии невключения в исследование», соискатель никак не обосновывает число

пациентов в каждой группе, необходимое для обеспечения заданной статистической мощности.

Лилия Талгатовна указывает, что «для верификации диагнозов использовались последние российские рекомендации». Так, к примеру, «Установление тяжести ХСН проводилось на основании «Клинических рекомендаций по Хронической сердечной недостаточности» (2017)», что вызывает недоумение с учетом того, что все публикации основных положений диссертации «в журналах перечня ВАК» (за исключением статьи 2018 года, посвященной «гипербарической оксигенации», об эффектах которой в результатах собственного исследования ничего не сказано) относятся к периоду с 2014 по 2016 гг.

Применение современных и информативных методов диагностики являлось залогом обоснованных выводов. Степень доверия последним была бы выше, если бы материалы 2-й главы не оставляли повода для вопросов. Например, в разделе 2.2.2. указано, что «Ультразвуковое исследование сердца проводилось ... в М – модальном и двухмерном режимах» (чуть ниже автор вспоминает и о доплер-эхокардиографии в импульсно-волновом режиме), но о том, как рассчитывалась масса миокарда левого желудочка и фракция выброса левого желудочка ничего не сказано. Судя по тому, что «Гипертрофию левого желудочка определяли при величине ИММЛЖ более 115 г/м^2 для мужчин и более 95 г/м^2 для женщин», масса миокарда левого желудочка, вычислялась в ходе возведения в третью степень М-модальных измерений (такой подход, при котором исходят из того, что левый желудочек имеет форму вытянутого эллипсоида, может быть точным лишь у пациентов без существенного изменения геометрии!).

К сожалению, при описании биохимических показателей автором используется термины тривиальной номенклатуры, вместо названий индивидуальных химических веществ из актуальной химической номенклатуры, утвержденной Международным союзом теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC). Например (см. так называемую Голубую книгу - Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC

Recommendations and Preferred Names 2013), «холестерин» (правильно – холестерол). В тексте диссертации при описании символов генов использованы общепринятые латинские сокращения обозначений генов, взятые из известного онлайн руководства McKusick's OMIM (McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man - <http://www.omim.org/>) и номенклатуры HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee), но по какой-то причине при указании на гены и аллели не использовался наклонный шрифт (*курсив*).

У меня нет оснований сомневаться в личном вкладе соискателя в разработку научной проблемы, но не была бы лишней исчерпывающая информация о том, что Лилия Талгатовна выполнила лично, а что получено при участии соисполнителей, где и кем проводились параклинические тесты (например, доплер-эхокардиография или полимеразно-цепная реакция) и т.д. (ФИО исполнителей и руководителей подразделений, в которых выполнялись соответствующие разделы работы).

Систематизацию материала и статистическую обработку полученных данных соискатель проводил с помощью пакета программ Statistica for Windows (версия 8.0). Мне не известно как проверялась гипотеза о нормальности распределения, но она как-то проверялась, исходя из того, что указано в разделе 2.3. диссертации – «часть значений распределялась «не нормально»». В связи с этим возникают вопросы, касающиеся корректности представления данных (исключительно в виде « $M \pm SD$ »!), а также применения статистик (в том числе, «критерия Фишера-Стьюдента») в конкретной ситуации (в примечаниях к таблицам указывается «* - Различие значимо при $p < 0,05$ », «* - различие статистически значимо ($p < 0,05$)», « p - достоверность различий»). К этому следует добавить, что иногда (таблица 7 на странице 52, таблица 9 на странице 54, таблица 16 на 69 странице и др.) подобное примечание «* - различие статистически значимо ($p < 0,05$)» просто вводит в заблуждение о результатах проверки нулевой гипотезы.

О том, как решалась проблема множественных сравнений в разделе 2.3. «Методы статистического анализа данных» ничего не сказано. Такие фразы в

тексте диссертации как «был использован однофакторный дисперсионный анализ, парный t-тест (с поправкой Бонферрони, различия считались статистически значимыми при $p < 0,17(0,05/3)$) и тест Тьюки» или «При использовании теста Тьюки также подтверждено статистическое различие в спонтанной агрегации пациентов с нарушением липидного обмена» внести полную ясность в вопрос о так называемом Post hoc анализе не могут.

Результаты собственного исследования представлены в 3-й главе диссертации. Материалы этой главы содержат данные, которые достойны высокой оценки как с позиции научной новизны, так и практической значимости, которые уже обсуждались выше. Особенно импонируют материалы, богатого на таблицы и рисунки раздела 3.2. диссертации, в котором соискатель описывает результаты изучения агрегации тромбоцитов у пациентов ишемической болезнью сердца с различной тяжестью хронической сердечной недостаточности, которая оценивалась на основании пробы с 6-минутной ходьбой и параклинических тестов (фракция выброса левого желудочка и плазменная концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида). Автором показано, что протромботические сдвиги состояния первичного гемостаза (спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов) имеют тесную прямую взаимосвязь с выраженностью хронической сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка.

Для клинических патофизиологов, вне всякого сомнения, будут представлять интерес данные о связи протромботического статуса, описанного у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, с воспалением, а также с полиморфным вариантом гена *ITGA2 (C807T)*.

Высокой оценки заслуживают промежуточные итоги исследования, которые представлены в конце каждого раздела 3-й главы («резюме») и не позволяют Читателю «потеряться» в массиве научных фактов, последовательно подводя его к выводам и положениям, выносимым на защиту.

Как и следовало ожидать от диссертации, написанной соискателем – клиницистом, завершает главу «Результаты собственных исследований» два

1. При вычислении значения фракции выброса левого желудочка использовались линейные измерения (например, методы Teichholz и Quinones) или объемные показатели, полученные в двухмерном режиме?

2. Была ли установлена взаимосвязь патологии гемостаза с показателями диастолической функции левого желудочка, об изучении которых говорилось во второй главе диссертации?

Заключение

Диссертация Низамовой Лилии Талгатовны «Факторы риска при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью» является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи, касающейся повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, за счет оптимизации моно- и двойной антиромбоцитарной терапии, имеющей существенное значение для развития внутренней медицины.

Работа в целом соответствует критериям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в ред. от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.05 - Кардиология), профессор Калюжин Вадим Витальевич *Калюжин*

Служ. адрес: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2;
Служ. тел.: (3822) 906-101 (1709); E-mail: kaf.gosp.ter@ssmu.ru;

