

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Исматулозода Сино Исматуло на тему: «Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии», представленную к защите в Диссертационный Совет 6D.КOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни

Актуальность проблемы представленного диссертационного исследования определяется тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих десятилетий удерживают лидирующие позиции в структуре смертности населения во всем мире, и ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. Статистические показатели последних лет показывают, что ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17,5 млн человек и в первую очередь, от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС).

Среди основных причин смерти и нетрудоспособности для Таджикистана наиболее важны артериальная гипертензия (АГ), курение в частности насваем, нерациональное (нездоровое) питание, недостаточная физическая активность и прежде всего, высокий уровень холестерина (ХС).

Дислипидемия (ДЛП) является глобальной медицинской и экономической проблемой и одной из ключевых факторов риска (ФР) ССЗ. Согласно данным эпидемиологических исследований, осуществленных среди популяции Таджикистана высокие уровни общего холестерина (ОХ) обнаружены у 31,8% населения, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у 31,7%, триглицеридов у 31,2% и низкого уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у 22,9% населения. При этом наблюдаемые сдвиги в липидном обмене имели корреляционную связь с заболеваемостью населения ИБС и АГ (Нозиров Дж.Х., 2015, 2018).

Следует отметить, что несмотря на применение огромного арсенала гиполипидемических средств, выделяется большая когорта пациентов с рефрактерными дислипидемиями (РДЛ), которые не поддаются применению даже самым эффективным группам медикаментозных средств. Более того, длительный прием этих препаратов негативно влияет на функционирование различных органов и систем. В связи с чем, возникает необходимость в применение новых, более современных и, при этом, безопасных методов очищения крови от атерогенных липидов, каковыми являются экстракорпоральные мембранные технологии.

В этом плане диссертационная работа является своевременной и актуальной.

Соответствии диссертации специальностям и отраслям науки, по которым она представлена к защите. По существу, цели и задачам, объему выполненных исследований диссертационная работа вполне соответствует паспорту ВАК при Президенте РТ, отрасли здравоохранения и социального

обеспечения (Медицине) – 6D110100, специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Степень новизны, полученных в диссертации результатов и научных положений, выносимых на защиту. Впервые за многие десятилетия в РТ в клинической практике изучены методы стандартной консервативной терапии и мембранных преципитационных технологий в лечении РДЛ в сравнительном аспекте. При этом установлено, что у 2/3 пациентов с ДЛП по шкале SCORE отмечается высокий, у 1/3 высокий и умеренный риски развития ССЗ.

Было отмечено многофакторность риска развития ССЗ у больных с РДЛ, высокий уровень коморбидности, низкая приверженность больных РДЛ с прогрессирующими формами ДЛП к имеющимся в настоящее время европейскими и отечественными рекомендациями по снижению ФР и уровня ДЛП. Автором были установлены развитие побочных эффектов, иногда тяжелых, связанных с длительным приёмом гиполипидемических препаратов нервно-психического, офтальмологического, желудочно-кишечного, сексуального, аллергического, кроветворного и др. характера. Путем лабораторного анализа обнаружены взаимозависимые и взаимоотягощающие прямые и обратные связи степени эндотелиальные дисфункции (ЭД) с липидным дисбалансом, нарушением гемостаза и реологии крови, которые по мере нарастания РДЛ прогрессировали. Наряду с изложенным, важным научным достоинством работы является факт установления высокой эффективности применения мембранного плазмафереза с криопреципитацией гепарином (КПГ) или с каскадным плазмаферезом (КПФ) на фоне стандартной консервативной терапии у больных с РДЛ.

Научные положения, выносимые на защиту аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам, логическим обсуждением результатов, и доложены на ежегодных научных конференциях ГОУ ИПО в СЗ РТ (2020, 2021), учёном совете ГУ ГНЦР и Д (2021).

Обоснование и достоверность выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывают сомнения, отражают поставленные автором задачи, вытекают из большого материала комплексных исследований.

Практические рекомендации изложены конкретно и внедрены в практику работы ГУ ГНЦР и Д и ГУ РКЦК МЗ и СЗН РТ, а также в учебном, научном и лечебном процессах кафедр эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, кардиологии с курсом клинической фармакологии и терапии ГОУ ИПО в СЗ РТ.

Объём использованного клинического материала, количество и качество проведённых исследований, характер статической обработки и оценка данных позволяют сделать заключение, что полученные результаты и выводы обоснованы и достоверны.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Полученные результаты исследования, в частности балльная оценка по шкале SCORE больным с ДЛП позволит провести стратификацию риска

развития ССЗ и их осложнений, разработать персонализированные рекомендации по профилактике и лечению.

Учёт причин развития РДЛ во многом способствуют принятию рекомендаций о необходимости приверженности выполнения базисных назначений, что приведёт к уменьшению тяжести течения ДЛП, осложнений и значительному улучшению качества жизни этих пациентов.

Полученные в ходе исследования данные, в том числе, часто наблюдаемые побочные эффекты от применения высоких доз липидснижающих препаратов, а также выявленные высокие и очень высокие риски развития ССЗ у больных с РДЛ по шкале SCORE доказывают необходимость более частого мониторинга лабораторных критериев и применения мембранного плазмафереза с профилактической целью.

Внедрение в практику ВОМПФ с КПП и КПФ наряду с оптимизированной стандартной протокольной терапии РДЛ способствуют нормализации параметров гемостаза, улучшение качества жизни, предупреждения преждевременной развития инвалидности и смертности, что свидетельствует об значительной социально-экономической эффективности данной работы.

Публикация результатов диссертации в научной печати. Всего по теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ, 2 тезиса в материалах научно-практической конференции, а также 2 рационализаторских предложений.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК. Диссертационная работа имеет традиционное построение, содержит введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, заключения и список литературы, состоящий из 165 источников (92 русских и 73 англоязычных). Работа иллюстрирована 6 рисунками и 13 таблицами.

Во введении автором четко определена актуальность работы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена аналитическому обзору литературы и состоит из 26 страниц. Эта глава разделена на 3 под глав, в каждом из которых представлена подробная информация о распространенности и этиологии ДЛП, патогенезе нарушений липидного обмена и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), традиционных методах лечения и роль активных методов коррекции при ДЛП. В этой главе подробно освещены вопросы, связанные с диагностикой гиперхолестеринемии, в частности семейных и рефрактерных её форм, приводящих к ранней ССЗ и общей смертности населения. Указывается на роли профилактических мероприятий, традиционных и активных методов коррекций липидного спектра крови при ДЛП в предотвращении прогрессирования болезней, связанных с атеросклерозом.

Вторая глава «Материалы и методы исследования», состоящая из шести под глав написана на 16 страницах. Объем исследования включал 200 больных с ДЛП различной этиологии, из которых выбраны 90 пациентов с РДЛ, составляющие основную – проспективную группу и 30 практически

здоровых добровольцев. Он достаточен для получения статистически достоверных данных. Все 90 больных с РДЛ были разделены на 2 группы по 45 человек. В первую группу (50%) входили больные, получавшие стандартную антилипидную терапию. Им в комплексную терапию был включен высокообъемный мембранный плазмаферез (ВОМПФ) в комбинации с КППГ. Пациентам второй группы – 45 чел. (50%), которые также получали стандартную терапию по снижению липидов, в комплексную терапию был включен КППФ.

Примененные методы исследования современные, информативные и позволяют оценить состояние липидного обмена, ПОЛ, антиоксидантной защиты (АОЗ) и ЭД при ДЛП в сравнительном аспекте, оценить эффективность мембранных технологий в лечении ДЛП.

Третья глава диссертационной работы, состоящая из 17 страниц посвящена состоянию липидного обмена, ПОЛ, АОЗ и ЭД при РДЛ.

В частности, в разделе 3.1. автором на основании анализа показателей липидного спектра у больных с ДЛП установлен, что по сравнению с контрольной, у пациентов первой ($7,35 \pm 0,55$ г/л) и второй группы ($6,85 \pm 0,72$ г/л) уровень общих липидов была выше на 46,0% и 38,0% соответственно. Отмечена статистически значимая разница по содержанию липидов между первым и вторым группами – 5,8% ($P < 0,01$).

По сравнению с контрольной группой (КГ) у обследованных первой и второй группы оказались выше: уровень ОХ на 222,7% ($P < 0,001$) и 209,1% ($P < 0,001$); триглицеридов на 305,0% ($P < 0,01$) и 313,2% ($P < 0,01$); ЛПНП на 238,5% и 230,8% соответственно. Уровень ЛПВП оказалась соответственно первой и второй группам больных на 38,0% и 45,7% ниже, чем с КГ. При индексе атерогенности 2,85 у контрольной, у респондентов первой и второй группы этот показатель равнялся 8,03 и 8,4 соответственно, что на 178,2% и 192,1% больше, чем в КГ. Все это свидетельствовало об отклонениях в липидном обмене у больных первой и второй группы по сравнению с контрольной – в 5,5 раз.

Раздел 3.2. посвящен анализу показателей ПОЛ, АОЗ и ЭД у больных с ДЛП. В обеих исследуемых группах была отмечена грубое нарушение липидного обмена, повышение ПОЛ, снижение АОЗ, протекающие на фоне ЭД. При этом значимой разницы исследуемых показателей между врожденными и приобретенными формами ДЛП не отмечено, рефрактерность к проводимой терапии также одинаково часто присутствовал в обеих группах больных. При РДЛ, несмотря на проводимую липидснижающую терапию, содержание продуктов ПОЛ и уровень ЭД были значительно выше нормы, а АОЗ оказалась сниженной, что является ФР ССЗ.

В разделе 3.3. изучены показатели гемостаза и реологии у больных с ДЛП. В частности, были исследованы ВСК по ЛИ Уайту, АЧТВ, МНО. Анализ показал их достоверное снижение по сравнению с КГ, что доказывает факт наличия гиперкоагуляции у больных на фоне продолжающегося лечения антикоагулянтными препаратами. Анализ протромбинового времени показал его снижение в обеих группах на 8,7% и 12,2% соответственно, фибриногена – достоверное его увеличение как в первой (на 82,1%), так и во

второй группе (на 75,0%), снижение ФАК и АТ III соответственно первой - на 18,3% и 24,2% и второй группе на 20,0% и 21,5%. Выявлено тенденция гиперкоагуляции со снижением активности антисвёртывания и фибринолиза. Исследование растворимых фибрин-мономерных комплексов, тромбоцитов, фактора Вилебранда, VIII фактора, также показали их увеличение по сравнению с КГ. Изучение состояния реологии по показателям Нб, Нт, вязкости крови, общего белка, глобулина показало на их увеличение соответственно в обеих группах больных на: 12,9% и 22,0%; 19,9% и 22,0%; 38,6% и 47,7%; 15,3% и 18,7%; 24,6% и 31,0%. При этом было отмечено статистически значимое снижение концентрации альбумина на 12,1% и 15,0% соответственно первой и второй группам больных. Все это, в конечном итоге, свидетельствовало об негативном влиянии атерогенных липопротеидов на показатели гомеостаза, в том числе гемостаза и реологии крови.

Четвертая глава посвящена сравнительной оценки эффективности мембранного высокообъемного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза в лечении дислипидемии. В частности, в разделе 4.1. изучены показатели липидного спектра у больных с ДЛП после лечения. Выявлено, что при РДЛ эндотелиальная дисфункция способствует значительному повышению уровней ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ПОЛ, выраженному снижению ЛПВП и АОЗ, а также гиперкоагуляционным и реологическим сдвигам крови, что имеет взаимозависимый и взаимотяготящий характер, является ФР ССЗ. Установлен неэффективность проводимой стандартной консервативной антилипидной и антиагрегантной терапии при выраженных РДЛ, который требовал включения в программу целенаправленных методов экстракорпоральной коррекции. При этом ВОМПФ в комбинации с КПП и КПФ эффективно снижали названные показатели, однако, при первом способе уровень коррекции была более выраженной.

Изучению некоторых показателей ПОЛ, АОЗ и ЭД у больных с ДЛП после лечения был посвящен раздел 4.2. Результаты исследования доказали положительную динамику и нормализацию показателей ПОЛ и АОЗ после применения ВОМПФ с КПП и КПФ, обе методики показали высокую эффективность снижения процессов ПОЛ и повышения АОЗ.

При изучении показателей гемостаза и реологии у больных с ДЛП после лечения (раздел 4.3.) явных различий по показателям гемостаза и реологии между двумя группами не обнаружен, однако выявлено достоверное изменение по отношению к их показателям до применения методик. Стандартная консервативная антилипидная и антиагрегантная терапия при РДЛ оказалась неэффективной, диктовал необходимость подключения методов экстракорпоральной коррекции для снижения атерогенности. Автором работы на основании полученных результатов доказана эффективность ВОМПФ в комбинации с КПП и КПФ у больных с РДЛ в плане коррекции липидного дисбаланса, снижения процессов активации ПОЛ и повышения АОЗ, а также нормализации параметров гемостаза, реологии и ЭД. При этом, более эффективным, но экономически затратным методом оказался КПФ.

В заключительной части диссертационной работы автором обобщены результаты полученных исследований, проведена интерпретация результатов, на основании которых сделаны вполне адекватные выводы и практические рекомендации. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации статистическими обработаны и их достоверность не вызывает сомнения.

Соответствие автореферета основным положениям диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями раздела 4 инструкции о порядке оформления автореферата, утвержденного решением Президиума ВАК при Президенте РТ от 28 июня 2017г., №3/1, с необходимым требованиями и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе. Принципиальных замечаний по диссертации нет, вместе с тем, положительно оценивая диссертационное исследование, считаю целесообразным задать диссертанту несколько уточняющих вопросов:

1. Каковыми оказались примерные финансовые расходы больных при применении им экстракорпоральных методов очищения плазмы от атерогенных липопротеидов?
2. Какие, помимо финансовых, имеются препятствия к широкому внедрению подобных высокотехнологических методов очищения плазмы от атерогенных липидов у нас в республике?

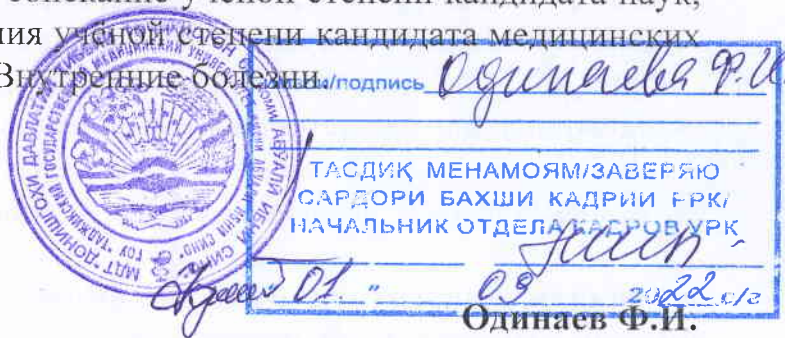
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Исмагулозода Сино Исмагуло "Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии" является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены важные проблемы внутренних болезней, в частности, связанные со своевременной диагностикой, профилактикой и лечением больных с рефрактерной дислипидемией.

Она выполнена на высоком методическом уровне, обладает научной новизной, практической значимостью, по объёму выполненных исследований и методическому подходу полностью, соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино д.м.н.



Контактная информация: Кафедра внутренних болезней №1 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Адрес: Республика Таджикистан, г.Душанбе, район И.Сомони, улица Рудаки, 139. Тел: +992 900-99-45-65.

гербовая печать