

«УТВЕРЖДАЮ»



Ректор Самаркандского
государственного медицинского
университета д.м.н., профессор

РИЗАТОВ Ж.А.

31.08.2022г. августа

2022г.

О Т З Ы В

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Исматулозода Сино Исматуло «Мембранный плазмаферез, криопреципи-
тация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

**1. Актуальность затрагиваемой проблемы научной работы, ее связь
с научными планами.**

Общеизвестно, что ведущими причинами нетрудоспособности и смертности многих развитых и развивающихся стран мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия. Республика Таджикистан (РТ) не является исключением. Так, по данным Агентства по статистике при Президенте РТ в структуре причин смертности от неинфекционных заболеваний, ССЗ неизменно занимают лидирующее положение (184,8 на 100 тыс. населения в 2016 году), значительно опережая аналогический показатель смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний (в 21,5 раза), злокачественных новообразований (в 6,5 раз), болезней органов дыхания (в 8,9 раз), болезней желудочно-кишечного тракта (в 10,9 раз), несчастных случаев, травм и отравлений (в 11,9 раз).

Большинство случаев возникновения ССЗ связаны с образом жизни и модифицируемыми факторами риска (ФР), на долю которых приходится большинство случаев смертности в мире. Поэтому модификация и

видоизменение этих ФР в любом возрасте снижают распространённость заболеваний и смертность вследствие начальных и рецидивирующих ССЗ.

Одним из ключевых ФР возникновения и прогрессирования ССЗ, являющихся глобальной медицинской и экономической проблемой является дислипидемия (ДЛП). Наиболее тяжелыми формами дислипидемии являются первичные, или генетические ДЛП, которые могут быть обусловлены мутацией одного или нескольких генов. Нарушение липидного обмена происходит еще в детском или юношеском возрасте, что приводит к раннему началу атеросклеротического процесса, соответственно, и раннему дебюту атерогенных ССЗ. Группа семейных ДЛП включает смешанную семейную гиперлипидемию и семейную гиперхолестеринемию (ГХС). В исследованиях Национального общества по изучению атеросклероза делается акцент на не высокой осведомленности о семейных ГХС среди врачей и населения, что приводит к крайне низкому проценту диагностированных случаев и, соответственно, отсутствию необходимого и своевременного лечения.

На современном этапе, несмотря на разработанные и внедренные международные, национальные и региональные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ДЛП, улучшающих исходы при разных заболеваниях, связанных с этой патологией, выделяется очень большая когорта пациентов с рефрактерными дислипидемиями (РДЛ), осложнёнными вариантами течения заболевания, не поддающимися даже самым эффективным группам лекарственных средств (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCDK9), ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб) и др.).

Вышеприведенная информация обуславливает поиск новых, более эффективных методов профилактики, ранней диагностики осложнений ДЛП, применения инновационных мембранных технологий в экстракор-поральной коррекции этого тяжелого контингента пациентов.

Учитывая выше изложенное, диссертационное исследование Исматуло-зода С.И. «Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии» является современным и актуальным.

Диссертационное исследование является фрагментом НИР ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний» рег. номер №0116TJ00528.

2. Основные научные результаты в рамках требований к кандидатским диссертациям.

На основании раскрытия актуальности проблемы автор грамотно определил цель, для решения которой были поставлены и успешно решены задачи. Диссертация имеет классическое построение, содержит введение, обзор литературы, главу материал и методы исследования, две главы собственных исследований, заключения, список литературы и рационализаторских предложений.

В вводной части диссертантом представлено собственное видение актуальности проведенных исследований, сформирована цель, обозначены задачи для её достижения, указаны научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту и пути внедрения полученных результатов в практику здравоохранения.

В обзоре литературы, изложенной в главе 1, представлен уровень современных работ, касающийся современным аспектам этиологии, патогенеза, осложнений и традиционных методов лечения и роль активных методов коррекции при ДЛП.

Глава 2 «Материал и методы исследования» позволяет убедиться о значительном объеме исследуемого материала и адекватности использования современных методов исследования. Проведен ретро- и проспективный анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования 200 больных (145 мужчин – 72,5% и 55 женщин – 27,5%) с ДЛП различной этиологии, из которых выбраны 90 пациентов с РДЛ, составляющее основную – проспективную группу, и 30 практически здоровых добровольцев

(ПЗД) – контрольная группа (КГ). При этом первичные ДЛП составили 20% (n=18), вторичные 80% (n=72). Все 200 больных с РДЛ были разделены на две группы по 45 человек. Первую группу составили пациенты, получавшие стандартную липидснижающую терапию, которым в программу лечения была включена высокообъемный мембранный плазмаферез (ВОМПФ) в комбинации с криопресипитацией гепарином (КПГ), вторую – больные, получавшие стандартную липидснижающую терапию совместно с каскадным плазмаферезом (КПФ).

Научный подход, использованный в работе, дал возможность автору получить достоверные и фактические данные. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

В главе 3 «Состояние липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции при рефрактерной дислипидемии», автором работы осуществлен анализ вышеперечисленных показателей в момент поступления больных в стационар. Полученные, при этом, данные свидетельствуют о том, что несмотря на ранее проводимую традиционную липидснижающую терапию, у обследованных больных отмечались выраженные сдвиги и дисбаланс липидного спектра, с преобладанием по сравнению с КГ: уровня общего холестерина (14,2 ммоль/л) на 222,7% - в первой и на 209,1% - во второй группе (13,6 ммоль/л) ($P<0,001$); триглицеридов на 305,0% - в первой группе (4,8 ммоль/л) и на 313,2% - во второй (5,04%) ($P<0,005$); ЛПНП на 238,5% - в первой (8,77 ммоль/л) и на 230,8% - во второй группе (8,58 ммоль/л); индекса атерогенности в первой группе (8,03 ммоль/л) - на 178,2%, во второй (8,4 ммоль/л) - на 192,1% ($P<0,001$), а также снижение уровня ЛПВП на 38,0% - в первой (0,84 ммоль/л) и на 45,7% - во второй группе (0,74 ммоль/л) обследованных ($P<0,001$).

Исследование показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) и эндотелиальной дисфункции (ЭД)

показало, что содержание малонового диальдегида (МДА) по сравнению с КГ (1,51 ммоль/л) в первой группе (2,72 ммоль/л) пациентов с РДЛ на 80,0% больше, а во второй (3,19 ммоль/л) - на 113,3% ($p < 0,001$), с межгрупповой статистической разницей на 15,6% ($p = 0,004$). Концентрация супероксиддисмутазы (СОД) оказалось соответственно первой и второй группы пациентов с РДЛ (2,11 и 1,96 усл.ед.) на 34,4% и 37,5% меньше, чем с КГ - 3,18 усл.ед. ($p < 0,001$), а содержание арахидоновой кислоты (АК) меньше по сравнению с КГ (18,45 ммоль/л) на 17,3% и 24,9% соответственно ($p < 0,001$) первой (15,26 ммоль/л) и второй (13,87 ммоль/л) группы, с достоверной межгрупповой разницей - 10,1% ($p < 0,001$). Исследование результатов КГ показало, что у них эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) составляет, в среднем, 23,9. В первой группе этот показатель был равен 28,8, во второй - 29,3, что соответственно на 20,0% и 22,1% больше, чем в КГ ($p < 0,001$). В обеих исследуемых группах отмечались выраженные нарушения липидного обмена, повышение ПОЛ, снижение АОЗ, протекающие на фоне ЭД.

Поскольку нарушения гемостаза и реологии играют важную роль на всех этапах патогенеза ДЛП, автором работы были изучены показатели гемостаза и реологии при поступлении, далее по ходу лечения, так как важным компонентом эфферентных методов терапии является гепаринизация, а базисной терапии - антикоагуляционная терапия. Но, как показали результаты, несмотря на лечение, пациенты умирали от осложнений, связанных с нарушением гемостаза и реологии.

Так, анализ времени свертывания крови (ВСК) по Ли-Уайту, активного частичного тромбинового время (АЧТВ), международного нормативного отношения (МНО) у больных при поступлении показал на их достоверное снижение, по сравнению с КГ, что доказывает факт наличия гиперкоагуляции на фоне продолжающегося лечения антикоагулянтными препаратами.

Анализ показал на статистически значимое снижение в обеих группах: протромбинового времени на 8,7% и 12,2% ($p < 0,001$); антитромбина (АТ) III на 24,2% и 21,5% ($p < 0,001$) и фибринолитической активности крови (ФАК)

на 18,3% и 20,0% ($p < 0,001$) соответственно. В тоже время, подобный анализ, проведенный среди ряда других факторов свертывания показал на их достоверное увеличение соответственно первой и второй группе больных: фибриногена на 82,1% и 75,0%; фибрин-мономерных комплексов на 42,5% и 35,0%; активности (на 8,8% и 6,4%) и агрегации тромбоцитов на 45,9% и 48,1%; концентрации фактора-фон Виллебранда на 4,2% и 5,3%; фактора VIII на 6,5% и 8,2% ($p < 0,001$) по сравнению с КГ.

У исследуемых пациентов наблюдалось увеличение концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), содержания общего белка и глобулинов на фоне снижения альбумина.

Глава 4 диссертации «Сравнительная оценка эффективности мембранного высокообъемного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза в лечении дислипидемии» состоит из трех под глав, в которых приведены показатели липидного спектра, ПОЛ, АОЗ, ЭД, гемостаза и реологии у больных с ДЛП после лечения.

Учитывая неэффективность медикаментозной терапии больным с РДЛ были применены экстракорпоральные методы снижения атерогенных субстратов. При этом ВОМПФ в комбинации с КПГ и КПФ эффективно снижали названные показатели, однако, при первом способе степень коррекции оказалась более эффективной.

Был проведен сравнительный анализ по показателям ПОЛ, АОЗ и ЭД у больных с ДЛП во время лечения, до и после сеансов, а также сравнены данные по отношению к обоим методам и к КГ. Результаты исследования доказали положительную динамику и нормализацию показателей ПОЛ и АОЗ.

Всем пациентам проводили антикоагулянтную терапию по протоколам, а также в рамках премедикации к процедурам, выполняли общую гепаринизацию и использовали гемоконсервант - цитрат-фосфат-глюкозу во время процедур. Также мониторировали показатели гемостаза и реологии до и после процедур. Выявленные данные доказали, что явных различий по

показателям гемостаза и реологии между двумя группами нет, однако наблюдались достоверное изменение данных по сравнению с таковыми показателями до применения методик.

Установлено, что у больных с РДЛ применение комбинации ВОМПФ с КПП и КПФ является эффективными методами 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 являлся метод КПФ.

В главе «Обсуждение полученных результатов» представлены сравнительные аналитические данные всех разделов исследования, 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 статистически обработаны и их достоверность не вызывает сомнения.

3. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном его участии на всех этапах проведенных исследований, получении исходных данных, сбора и обработки первичного материала, подготовки публикации, рационализаторских предложений и докладов. Основной и решающий объем работы выполнен соискателем самостоятельно, содержит ряд новых результатов и свидетельствует о личном вкладе диссертанта в науку.

4. Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертации.

Достоверности результатов диссертации подтверждается анализом большого количества современной научной литературы; достаточным количеством обследованных больных с ДЛП (200 человек: 145 мужчин – 72,5% и 55 женщин – 27,5%) и ПЗД (30 человек), сформированных и рандомизированных по однородным критериям; логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; применением современных, высокоинформативных и достоверных лабора-

торных, инструментальных методов исследований; проведенным объективным статистическим анализом. Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов, проведенных научно-исследовательских работ и отражают поставленные цели и задачи.

5. Научная новизна и практическая значимость работы.

Впервые, на основании комплексного обследования 200 больных с РДЛ, в условиях РТ изучены и сравнены методы стандартной консервативной терапии и мембранных, преципитационных технологий в лечении РДЛ.

Автором выявлено, что у больных с ДЛП по шкале SCORE имеется наличие общих ФР развития ССЗ, при этом у подавляющего большинства пациентов (2/3) отмечался очень высокий, у 1/3 - высокий и умеренный риски. Обнаружен многофакторность риска развития ССЗ у больных с РДЛ, наличие коморбидных заболеваний: АГ, сахарный диабет (СД), хронические болезни почек (ХБП), наследственный анамнез, курение сигарет и насвая, ГХС, потребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение, неправильное питание, неудовлетворительные социально-бытовые условия, низкий экономический статус и др.

Отмечена низкая приверженность больных с РДЛ к рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейского общества анестезиологов (ЕОА) и МЗиСЗН РТ по снижению ФР и стандартную консервативную терапию, статистически значимое развитие побочных эффектов при длительной применении антилипидных препаратов в эффективных дозах, присутствие взаимозависимых и взаимоотягощающих прямых и обратных корреляционных связей степени ЭД с липидным дисбалансом, нарушениями гемостаза и реологии крови, прогрессирующие по мере нарастания РДЛ. Доказана эффективность комбинации ВОМПФ и КПГ или КПФ на ЭД, показателей липидного обмена, систему гемостаза и реологии крови у больных с РДЛ при отсутствия у них эффекта от стандартной традиционной протокольной консервативной терапии.

Предложенные автором практические рекомендации по балльной оценке по шкале SCORE с целью стратификации риска развития ССЗ и их осложнений, необходимости более частого мониторинга лабораторных критериев с целью обнаружения побочных эффектов от высоких доз гиполипидемических препаратов у больных с РДЛ, групп высоких и очень высоких рисков по развитию ССЗ по шкале SCORE с последующей применении у них оптимизированной методики комбинации стандартной протокольной терапии РДЛ с включением в программу ВОМПФ с КПП и КПФ, которые способствуют стабилизации параметров гомеостаза, улучшение качества жизни, снижение инвалидности и летальности от осложнений, могут быть внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД и РКЦК МЗиСЗН РТ.

6. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте РТ, а также 1 тезис в материалах научно-практической конференции, 2 рационализаторских предложений. Опубликованные работы достаточно полно отражают сформулированные в диссертации основные положения, результаты, выводы и заключения. Количество и качество опубликованных работ достаточны для кандидатской диссертации.

7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Научные положения, выводы и заключения, сформулированные в автореферате, полностью соответствуют содержанию диссертации.

8. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты проведенных исследований позволят подобрать персонализированные рекомендации по профилактике и лечению рефрактерных вариантов ДЛП, ССЗ и их осложнений, лечебной элиминации предикторов воспаления, активации ПОЛ, восстановления нарушений гемостаза и

реологии. При очень высоком (≥ 10) и высоком рисках (≥ 5 до < 10) по шкале SCORE рекомендуется проведение мембранного высокообъемного или КПФ, частота процедур определяется мониторингом критериев липидного спектра, гемостаза, ПОЛ (рационализаторское предложение №19 “Способ профилактики дислипидемий как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”. Выдано ГОУ ИПОвСЗ от 01.10.2021 №000391).

При проведении комбинированной методики ВОМПФ с эксфузией 50-70% объема циркулирующей плазмы и КПГ у больных с РДЛ при последующих процедурах рекомендуется проведение плазмообмена 70-150% объема циркулирующей крови с включением в программу инфузионно-трансфузионной терапии кристаллоидов, коллоидов и реинфузии очищенной аутоплазмы (рационализаторское предложение №18 “Способ коррекции рефрактерной дислипидемии”. Выдано ГОУ ИПОвСЗ от 01.10.2021 №000389).

Принципиальных замечаний по поводу выполненной диссертационной работы нет, за исключением единичных статистических ошибок при описании отдельных таблиц. Эти замечания не влияют на положительную оценку представленной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Исмагулозода Сино Исмагуло «Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований существенно решена крупная научная проблема внутренней медицины, т.е. мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии.

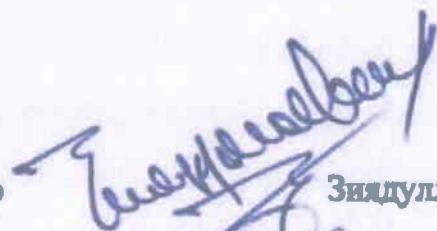
Диссертационная работа Исмагулозода Сино Исмагуло обладает научной новизной, практической значимостью, по объему выполненных исследований и методическому подходу, вполне соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 34

«Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а сам автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук.

Отзыв о научно-практической значимости обсужден и утвержден на заседании Ученого совета СамГМУ от « ____ » _____ г., протокол № ____

Эксперт:

Заведующий кафедрой внутренних
болезней №1 СамГМУ д.м.н., профессор



Зиядуллаев Ш.Х.

Ученый секретарь СамГМУ PhD, доцент



Очилов У.У.

Подписи заверяю, начальник отдела кадров



Аскарлов Р.Б.



Контактная информация:

Самаркандский Государственный Медицинский Университет

Адрес: Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18.

Тел. +998(66)2330841

E-mail: sammu@sammu.uz