

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Ацель Евгении Александровны на диссертационную работу Низамовой Лилии Талгатовны «Факторы риска при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

### Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования Низамовой Л.Т. «Факторы риска при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью», которое посвящено изучению актуальной проблемы клиники внутренних болезней – диагностике и лечению нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза при хронической сердечной недостаточности, не вызывает сомнений.

Актуальность поставленной цели по установлению факторов, влияющих на агрегационную способность тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией, бесспорна. Распространенность хронической сердечной недостаточности неуклонно растет, что во многом связано с неадекватной терапией данного заболевания. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2017 г. гласят, что «назначение аспирина не влияет на прогноз хронической сердечной недостаточности и в некоторых случаях ослабляет действие основных средств лечения». В то же время сердечная недостаточность чаще всего ухудшает течение и ускоряет развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. При этом вопрос о применении антиагрегантов в терапии хронической сердечной недостаточности на сегодняшний день окончательно не решен.

**Научная новизна** диссертационной работы состоит в том, что автором расширены теоретические представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и генетических дефектов в нарушении функциональной активности тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Выявлено значение генетического фактора, системного воспаления, функционального класса хронической сердечной недостаточности и ожирения в изменении агрегационной функции тромбоцитов. Диссертантом доказано, что к факторам, повышающим агрегационную способность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, относятся: коморбидность причин хронической сердечной недостаточности, курение, ожирение и дислипидемия.

Л.Т. Низамовой установлена эффективность монотерапии ацетилсалициловой кислотой различной продолжительности у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (по достоверному снижению активности тромбоцитов: у 18 % пациентов через 2 недели и у 62 % - через 2 месяца). Также автором выявлено, что двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем в течение 2 месяцев у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, сопровождалась более выраженным антитромбоцитарным эффектом по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

В результате проведенных исследований диссертантом научно обоснована необходимость анализа агрегационной функции тромбоцитов при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, для определения прогноза и стратификации пациентов с недостаточным эффектом применения моно- и двойной антиагрегантной терапии. Автором установлено, что недостаточный эффект антитромбоцитарной терапии ассоциируется с коморбидностью причин

хронической сердечной недостаточности, ее функциональным классом, а также с полиморфизмом гена коллагена, что имеет большое прикладное значение.

### **Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации**

Достоверность первичных материалов подтверждается их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. В работе использованы современные методики, адекватные поставленным цели и задачам исследования. Основные положения диссертации базируются на результатах собственных исследований.

Представленный достаточный объем экспериментальных исследований, обстоятельность их описания и корректная статистическая обработка с использованием современных методов (Statistica 8.0), обобщенное представление материала в виде таблиц, а также достаточный и аргументированный анализ результатов позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные и логически вытекающие из результатов исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Материалы проведенного исследования, практические рекомендации и выводы автора представляют интерес для практикующих врачей терапевтов, врачей-кардиологов и врачей общей практики медицинских организаций различных уровней. Кроме того, материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

### **Апробация и внедрение в практическую деятельность здравоохранения**

Работа была апробирована на конференциях различных уровней. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 7 – в журналах из перечня ВАК РФ. Основные результаты исследования внедрены в образовательный процесс учреждения высшего образования и

практическую деятельность медицинских организаций.

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация имеет традиционную структуру и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический список. Работа представлена на 124 страницах машинописного текста, содержит 29 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками.

В соответствии с поставленной целью в работе решены пять задач, логично вытекающих из цели исследования и свидетельствующих о последовательности в организации и проведении исследования. Прделанная диссертантом работа характеризуется тщательностью в представлении и описании большого материала, убедительностью и достоверностью его интерпретации. Это обеспечивает обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

**Во введении** четко обоснована актуальность темы, формулируется цель и задачи исследования, а также освещаются научная новизна, практическая значимость работы, сведения о реализации и апробации материалов диссертации, данные о структуре диссертации и основных публикациях автора.

**Первая глава** содержит анализ и обобщение отечественных и зарубежных научных работ последних лет, освещающих различные аспекты и дискуссионные вопросы по проблематике диссертации. В первой главе автор раскрыла современное состояние проблемы патогенеза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, осложненных хронической сердечной недостаточностью. Данный раздел не оставляет сомнений, что автор, оттолкнувшись от современных знаний, готов к глубокому анализу результатов собственных исследований. Прочтение обзора литературы оставляет крайне благоприятное впечатление - становится очевидным, что диссертант, приступая к исследованию, убежден в ясности поставленной перед собой цели научной работы.

**Вторая глава** посвящена описанию материалов и методов диссертационного исследования. Глава построена логично, содержит подробное описание методологии исследований, включая объем и методы проведенных исследований, характеристику применяемых методов исследования, методов статистической обработки результатов исследований, соответствующих современным требованиям.

**В третьей главе** собственных исследований автором четко представлено, что повышение агрегационной активности тромбоцитов ассоциировано с ишемической этиологией хронической сердечной недостаточности, тяжестью функционального класса хронической сердечной недостаточности, активностью провоспалительного цитокина и ТТ-аллелем гена коллагена. При этом проведенный анализ монотерапии ацетилсалициловой кислотой выявил отсутствие антиагрегантного эффекта у 38 % пациентов с хронической сердечной недостаточностью и обратную зависимость антиагрегантного эффекта от функционального класса сердечной недостаточности.

В данной главе автор убедительно доказывает, что остаточная гиперактивность тромбоцитов у пациентов с ХСН на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой встречается в 3 раза чаще по сравнению с пациентами, получавшими двойную антиатромбоцитарную терапию. Л.Т. Низамовой также показано, что ожирение, снижение сократительной способности миокарда и ТТ-аллель гена ITGA2 являются предикторами недостаточного антиагрегантного эффекта у пациентов, получавших моно- и двойную антиагрегантную терапию.

Глава, посвященная **обсуждению полученных результатов**, представляет собой раздел, в которой автор подводит итог всей диссертационной работы, так как в ней проведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными литературных источников, что позволило диссертанту сформулировать научные выводы. Материал диссертации структурирован, доступен для восприятия, показана

значимость каждого исследования и их взаимосвязь.

**Выводы** диссертационного исследования в целом соответствуют поставленным цели и задачам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации.

**Практические рекомендации** сформулированы доступно и точно.

**Автореферат** диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК РФ, соответствует основному содержанию диссертации и отражает результаты, лично полученные автором.

В работе имеются стилистические, орфографические и оформительские ошибки, которые не снижают значимости проведенного исследования и не влияют на положительную его оценку.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет, в то же время в порядке дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Каков патогенетический механизм влияния ожирения на снижение эффективности антитромбоцитарной терапии?
2. Зависела ли агрегационная функция тромбоцитов от степени ожирения?
3. Каким образом тяжесть хронической сердечной недостаточности влияет на выраженность резистентности к антитромбоцитарной терапии? Каков механизм данного явления?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Низамовой Лилии Талгатовны на тему «Факторы риска при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи по оптимизации антиагрегантной терапии при хронической сердечной недостаточности, что имеет важное значение для развития терапии.

