

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заслуженного работника высшей школы РФ Шахматова Игоря Ильича на диссертацию Золотарева Алексея Александровича «Гемостатический потенциал крови при метаболическом синдроме и фармакотерапии его симптомокомплексов (клиническое исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблематика, лежащая в основе диссертационного исследования, приобретает особую весомость на фоне прогрессирующего увеличения доли лиц с тромбгеморрагическими осложнениями и недостаточной проработанностью подходов к прогнозированию и коррекции нарушений гемостаза в клинической практике. Метаболический синдром, представляя собой мультикомпонентный патологический континуум (абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена), системно влияет на баланс гемостаза. Патогенетические механизмы, ассоциированные с этим синдромом – в частности, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление и инсулинорезистентность, — затрагивают коагуляционные, антикоагулянтные и фибринолитические звенья системы гемостаза, потенцируя риск как тромботических, так и геморрагических событий.

Существующие методы оценки гемостаза зачастую ориентированы на выявление уже сформированных нарушений и не позволяют надёжно идентифицировать предикторы тромбгеморрагического риска на доклинической стадии. Традиционные коагулометрические тесты отражают отдельные звенья коагуляционного каскада и не дают интегративной характеристики процесса свёртывания в условиях, приближённых к физиологическим. В результате у ряда пациентов нарушения гемостаза остаются нераспознанными до момента манифестации осложнений, что снижает эффективность профилактических мероприятий и ухудшает прогноз.

При этом клиническая практика демонстрирует необходимость индивидуализации подходов к оценке гемостазиологического статуса: универсальные алгоритмы не учитывают вариабельность патогенетических механизмов и гетерогенность рисков в различных группах пациентов. Недостаточная систематизация данных о взаимосвязи терапевтических воздействий и динамики гемостатического потенциала ограничивает возможности персонализированной профилактики. В частности, остаётся недостаточно

изученным влияние широко применяемых фармакологических схем на интегративные параметры гемостаза — включая ранние маркёры гиперкоагуляции и скрытые признаки нарушения фибринолитической активности.

Таким образом, разработка методов ранней идентификации пациентов с повышенным тромбгеморрагическим риском, а также уточнение влияния терапевтических вмешательств на систему гемостаза представляют собой приоритетные направления научных исследований. Полученные данные способны повысить точность прогнозирования осложнений и сформировать основу для алгоритмов персонализированной профилактики, ориентированных на коррекцию гемостатического потенциала до развития клинически значимых событий.

Клиническая значимость проблемы определяется прогностической ценностью отдельных компонентов синдрома как факторов риска тромботических событий. При этом массив данных, характеризующих влияние метаболического синдрома как единой патологической системы на формирование состояния гиперкоагуляции, остаётся недостаточно структурированным. Существующие схемы терапевтического воздействия, ориентированные на коррекцию поведенческих детерминант, снижение массы тела и нормализацию отдельных метаболических параметров, не включают целенаправленных мер по модуляции гемостатического потенциала — показателя, имеющего определяющее значение в реализации тромбгеморрагических исходов.

Ограничения текущей терапевтической тактики связаны с отсутствием рекомендаций по назначению противотромботических средств при отсутствии подтверждённого анамнеза тромбозов. В связи с этим основной вектор фармакологического воздействия направлен на устранение компонентов синдрома, обладающих протромбогенным действием. В этом контексте изучение динамики гемостатического потенциала под влиянием различных фармакотерапевтических подходов приобретает существенную научно-практическую значимость. Результаты подобного анализа могут лечь в основу алгоритмов первичной профилактики гемостазиологических нарушений, а также способствовать совершенствованию диагностических и лечебных стратегий у пациентов с метаболическим синдромом.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Полученные в ходе исследования результаты характеризуются научной новизной и демонстрируют обоснованность выбранного исследовательского направления. В работе впервые продемонстрирована возможность достижения гипокоагуляционных изменений гемостатического потенциала без прямого воздействия на отдельные компоненты метаболического синдрома.

Автором получены эмпирические данные, подтверждающие гипокоагуляционный эффект статинов в отношении гемостатического потенциала цельной крови у пациентов с метаболическим синдромом. Выявлено снижение активности тромбина, уменьшение интенсивности протеолиза фибриногена и

увеличение продолжительности формирования фибринового сгустка. Полученные результаты позволяют рассматривать статины не только как средства коррекции липидного спектра, но и как препараты, способные влиять на коагуляционные характеристики крови.

Существенным вкладом в клиническую фармакологию является установление синергизма при совместном применении статинов и ацетилсалициловой кислоты. Автором показано, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией обеспечивает более выраженное снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, а также статистически достоверное уменьшение концентрации фактора X, что свидетельствует о влиянии на ключевые этапы коагуляционного каскада.

Важным аспектом работы является выявление взаимосвязи между нормализацией артериального давления и изменениями гемостатического потенциала. Установлено, что достижение целевых значений артериального давления вне зависимости от применяемой гипотензивной схемы сопровождается ослаблением прокоагулянтной направленности гемостаза. Это проявляется в снижении тромбиновой активности, уменьшении скорости протеолиза фибриногена и полимеризации фибрина, а также в увеличении времени формирования сгустка. Полученные данные создают предпосылки для разработки индивидуализированных подходов к коррекции гемостазиологических расстройств у пациентов с метаболическим синдромом.

Дополнительно в исследовании впервые выполнено сравнительное изучение эффектов монотерапии и комбинированных гипотензивных схем на гемостатический потенциал у данной категории пациентов. Выявленная вариабельность гемостазиологических реакций имеет принципиальное значение для выбора оптимальной терапевтической стратегии с учётом как антигипертензивного, так и гемостазиологического профиля препаратов.

Обоснованность и достоверность основных положений диссертации, выводов и рекомендаций

Теоретическая база научных положений диссертации сформирована на основе комплексного анализа актуальной научной литературы – как российской, так и зарубежной, – посвящённой фармакологическим аспектам метаболического синдрома и патофизиологическим механизмам нарушений гемостаза. Надёжность полученных данных обеспечена корректным построением дизайна исследования и применением валидированных методологических подходов. Работа выполнена на репрезентативной когорте пациентов, что позволило достичь необходимого уровня статистической мощности и обеспечить устойчивость выводов. Критерии отбора участников исследования были чётко формализованы и последовательно реализованы, что снизило вероятность систематических искажений и повысило внутреннюю валидность результатов.

Методологическая основа включала использование современных лабораторных и инструментальных методов оценки метаболических и гемостазиологических параметров. Особое внимание уделено изучению гемостатического потенциала с применением низкочастотной пьезотромбоэластографии. Выбор метода обусловлен его способностью характеризовать интегральные параметры процесса свёртывания крови в условиях, приближённых к физиологическим. В отличие от стандартных коагулометрических исследований, пьезотромбоэластография обеспечивает мониторинг полного цикла гемостаза — от инициации коагуляции до образования и лизиса фибринового сгустка, что особенно значимо при анализе сложных метаболических состояний.

Достоверность выводов и практических рекомендаций основаны на использовании корректных методов статистической обработки данных. Применение адекватных статистических критериев позволило обеспечить точность выводов и подтвердить значимость выявленных закономерностей. В рамках анализа выполнялся подбор адекватных критериев для межгрупповых сравнений и оценки вклада различных факторов в динамику гемостатических показателей.

Полученные результаты согласуются с собранными эмпирическими данными и соответствуют современному уровню знаний в области гемостазиологии и клинической фармакологии. Выводы логически следуют из результатов исследования. Результаты апробированы на научных форумах и опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе индексируемых в международной базе данных Scopus.

Соответствие профилю специальности

Тематика исследования связана с разработкой фармакологических подходов к коррекции гемостатического потенциала у пациентов с метаболическим синдромом и соответствует специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология». Работа соотносится с рядом пунктов паспорта специальности: п. 8 «Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам»; п. 9 «Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии»; п. 20 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов и рекомендации по их использованию

Выявленные закономерности позволяют выявлять скрытые гемостазиологические нарушения, не определяемые стандартными коагулологическими тестами. Важность выявления таких нарушений выходит за рамки когорты пациентов с метаболическим синдромом и актуальна для всех

больных с вероятными расстройствами гемостаза, в том числе при бессимптомном течении патологического процесса.

На базе полученных данных возможна разработка алгоритмов индивидуализированного подбора терапии с учётом исходного гемостазиологического статуса и фармакологического анамнеза пациента. Такой подход способствует повышению эффективности лечения и снижению риска осложнений. Учёт гемостазиологического действия статинов и комбинированных схем терапии позволяет оптимизировать выбор препаратов и их дозировок.

Расширяются возможности терапевтического мониторинга: включение оценки гемостатического потенциала в план обследования пациентов с метаболическим синдромом позволяет точнее оценивать эффективность терапии и своевременно вносить коррективы. Это особенно актуально при использовании комбинированных схем, где необходимо учитывать совокупное влияние на липидный профиль, артериальное давление и систему гемостаза.

Результаты могут лечь в основу методических рекомендаций для амбулаторного и стационарного ведения пациентов с метаболическим синдромом. Их внедрение способно повысить качество медицинской помощи и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы

Диссертация изложена на 131 странице, включает 24 таблицы и 13 иллюстраций. Список литературы содержит 268 источников, из них 230 — публикации зарубежных авторов.

Во **введении** обоснована актуальность темы, степень её разработанности, теоретическая и практическая значимость, сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** автор проанализировал современные отечественные и зарубежные публикации посвященные роли компонентов метаболического синдрома в становлении гиперкоагуляционного состояния. Описаны существующие терапевтические подходы к лечению компонентов метаболического синдрома, обозначены нерешённые вопросы.

Во **второй главе** изложен дизайн и методология клинического исследования, одобренного этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольберга Томского НИМЦ. Приведены характеристики групп пациентов, критерии включения и исключения, схемы лекарственной терапии, анамнестические и антропометрические данные, описание методов оценки метаболических, эндотелиальных и гемостазиологических параметров, а также применяемых статистических методов. Уровень методологического описания соответствует требованиям к научным исследованиям.

В третьей главе автор предоставил результаты собственных исследований. Данные представлены в логической последовательности, результаты визуализированы. Описаны гемостазиологические эффекты статинов, антиагрегантов, влияние достижения целевого артериального давления и различных гипотензивных схем. Полученные данные подтверждают возможность неспецифической фармакологической коррекции гемостатического потенциала и открывают перспективы дальнейших исследований.

В заключении автором систематизированы результаты, обоснована их практическая ценность и аргументирован персонализированный подход к коррекции гемостазиологических нарушений при метаболическом синдроме.

Практические рекомендации, предложенные автором, применимы в клинической практике.

Выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

В конце работы приводится перечень используемых в работе сокращений и список литературы, который включает 268 источников.

Автореферат корректно отражает содержание и результаты исследования, оформление соответствует установленным требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В целях дискуссии прошу соискателя ответить на следующие вопросы:

1. В чём заключается клиническая значимость изучения гемостатического потенциала именно у пациентов с метаболическим синдромом?
2. Почему вы не использовали дополнительные маркеры эндотелиальной дисфункции?
3. Как вы интерпретируете гипокоагуляционный эффект статинов с точки зрения клинической безопасности (риск кровотечений)?

Заключение. Диссертационная работа А. А. Золотарева «Гемостатический потенциал крови при метаболическом синдроме и фармакотерапии его симптомокомплексов (клиническое исследование)» представляет собой завершённое научное исследование, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. В работе решена актуальная научная задача: разработаны обоснованные подходы к фармакотерапии протромботического состояния при метаболическом синдроме с учетом влияния лечения на гемостатический потенциал.

Работа соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции от

5