

ОТЗЫВ

о диссертации «Полиморбидность и стоматологическое здоровье пациентов старших возрастных групп и лиц, переживших блокаду Ленинграда», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук Арьевой Галиной Тарасовной

Согласно Постановлению правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842: *«Диссертация на соискание ученой степени доктора наук должна быть научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, либо решена научная проблема, имеющая важное политическое, социально-экономическое, культурное или хозяйственное значение, либо изложены новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны».*

Обсуждаемая докторская диссертация Арьевой Галины Тарасовны не отвечает этим критериям. Это следует из сопоставления сформулированных автором выводов с представленным в работе фактическим материалом, его анализом и обсуждением.

Вывод 1: *«Общий гериатрический индекс стоматологического здоровья GOHAI, включающий в себя медико-социальную и социо-стоматологическую составляющие, является высокоинформативным инструментом для совокупной оценки стоматологического статуса и стоматологической патологии у пациентов старших возрастных групп (пожилого, старческого возраста и долгожителей)».*

Из текста диссертации этот вывод непосредственно не вытекает. Информативность «индекса» GOHAI автор фактически не изучала, и никаких результатов на этот счет в работе не представлено. Слово «информативность» встречается еще всего лишь один раз в первом и шестом параграфах раздела **«Положения, выносимые на защиту»**, где почти дословно повторяется текст первого вывода.

Вывод 2: *«Гериатрический индекс стоматологического здоровья GOHAI имеет разные по силе корреляционные связи с медико-социальными, общесоматическими и объективными стоматологическими параметрами в исследуемых старших возрастных группах и у контингента «блокадники».*

Этот «вывод» сформулирован очень расплывчато: не конкретизировано, какова «сила» упоминаемых корреляционных связей, положительные они или отрицательные, и в чем конкретно состоят их различия?

Вывод 3: *«Показатель общего гериатрического индекса стоматологического здоровья GOHAI свидетельствует о закономерном, статистически достоверном снижении уровня стоматологического здоровья с нарастанием возраста гериатрического пациента, начиная с возрастной группы 45-59 лет до 75-89 лет. Однако возрастная группа старше 90 лет приближается (по показателям гериатрического индекса стоматологического здоровья) к группе 60-74 года, а группа «блокадники» – к возрастной группе 45-59 лет».*

Этот вывод уже более содержателен. Очевидно, что имеются в виду результаты, представленные в Таблице 8 «**Показатели суммарного индекса GOHAI и его составляющих в исследуемых группах**».

Однако, приведенные в этой таблице показатели статистической значимости в виде p -значений, вычислены абсолютно неверно и не соответствуют действительности. Невооруженным глазом (особенно наметанным глазом человека, имеющего опыт работы со статистическими данными) видно, что между представленными в таблице значениями средних (M) со значениями их стандартных ошибок (m) не может быть статистически значимых различий. В этом можно убедиться также, посмотрев на рисунки 16-18. К сожалению, эти рисунки не отвечают современным требованиям, предъявляемым к оформлению графиков в научных текстах. Как минимум, на них **обязательно** должны быть указаны границы доверительных интервалов. Еще лучше изображать их в форме более информативных диаграмм типа «короб с усами» (синонимы: коробочные или ящичные графики). Из-за этого, например, рис. 18 может ввести в заблуждение: может показаться, что значение КНП в группе 75-89 лет почти в 3 раза выше, чем в группе 45-69 лет. Но если мысленно добавить к столбцам на этом рисунке вертикальные отрезки, соответствующие интервалам плюс-минус хотя бы одна стандартная ошибка, то будет ясно, что эти интервалы перекрываются.

Правильные вычисления показывают, что между всеми (без исключения) сравниваемыми группами нет и намека на статистическую значимость различий. Все p -значения превышают даже самое снисходительное пороговое значение уровня значимости $\alpha = 0,05$. См. табл. 1. Так что, увы, ни одна из возрастных групп (даже группа 45-59 лет и «блокадники») статистически не отличаются друг от друга ни по индексу GOHAI, ни по уровню стоматологического здоровья (УСЗ), ни по количеству найденных проблем (КНП). И данный факт начисто опровергает Вывод 3.

Таблица 1. Правильные p -значения для сравнения значений индекса GOHAI, наблюдаемых в исследованных группах (по данным в табл. 8 в диссертации)

Группа	I	II	III	IV	V
Возраст	45 – 59 лет	60 – 74 года	75 – 89 лет	Старше 90 лет	Блокадники
Индекс GOHAI	47,79±7,03	42,78±9,55	39,49±10,24	43,18±10,18	45,63±8,51
I		0,004 0,68	0,0001 0,51	0,03 0,75	0,02 0,83
II			0,006 0,81	0,08 0,98	0,03 0,82
III				0,05 0,80	0,0001 0,65
IV					0,1 0,85

Зачеркнуты неверные p -значения, указанные в диссертации.

Нельзя обойти молчанием также тот факт, что некорректно проводить попарные сравнения между группами, когда их больше 2-х. В этом случае сначала надо проводить

однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). И только, если этот анализ покажет статистическую неоднородность всех 5-и групп, только после этого можно переходить к их попарным сравнениям. При этом **обязательно** надо применять не обычные двухвыборочные критерии (т.е. предназначенные для сравнения двух и только двух выборок), а специализированные критерии для множественных сравнений или вводить поправки на такую множественность. В данном случае группы оказались статистически неразличимыми даже по обычному двухвыборочному *t*-критерию Уэлча (модификация *t*-критерия Стьюдента для случая, когда дисперсии сравниваемых выборок неравны).

Некорректно представлены также данные о КНП и результаты их статистического анализа. Поскольку это данные счетные (дискретные, целочисленные), т.е. они получаются не путем измерения, а путем подсчета («штуками»), то для них нельзя применять ни параметрический критерий Стьюдента, ни непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Это глубокое заблуждение. Такие данные надо анализировать с помощью адекватных критериев типа критерия хи-квадрат или критериев, подобных точному критерию Фишера.

Вывод 4: «Показатель общего гериатрического индекса стоматологического здоровья GOHAI достоверно зависит от наличия факта перенесённой в детстве блокады Ленинграда, а также от периода детского возраста геронта на момент начала блокады Ленинграда. Гериатрический индекс стоматологического здоровья был выше у тех пациентов, которым в детстве на момент начала блокады Ленинграда было от 5 месяцев до 6 лет и от 7 до 12 лет; абсолютное количество коморбидных состояний было выше у тех пациентов, которым на момент начала блокады Ленинграда было меньше 6 лет или больше 13 лет. У лиц, в детском возрасте переживших блокаду Ленинграда, в формуле расчёта общего гериатрического индекса GOHAI должна учитываться математическая поправка, выведенная на основании множественной регрессии».

Этот вывод основан на данных табл. 10 в диссертации. Здесь это таблица 2.

Таблица 2. Правильные *p*-значения для сравнения значений индексов GOHAI, CIRS(G) и коморбидности, наблюдаемых в исследованных группах (по данным в таблице 8 в диссертации)

№ подгруппы	Возрастные подгруппы	Возраст	Возраст на период 1941 г.	GOHAI	Коморбидность (абс.)	CIRS(G)
1	До 6 лет	75,1±2,4	3,34±2,1	47,5±8,2	12,0±2,1	16,13±2,7
2	7 - 12 лет	81,9±1,5	9,9±1,5	47,6±8,2	10,8±1,8	14,9±2,7
3	13 - 25 лет	88,3±3,4	16,4±3,7	42,8±8,3	12,1±2,4	16,5±3,1
Достоверные различия между группами						
Показатели	1-2		1-3		2-3	
Возраст	p<0,00001		p<0,00001		p<0,00001	
Возраст на период 1941 г.	p<0,00001		p<0,00001		p<0,00001	
GOHAI	p<0,9 p=0,99		p<0,04 p=0,69		p<0,04 p=0,68	
Коморбидность	p<0,05 p=0,62		p<0,8 p=0,98		p<0,04 p=0,63	
CIRS(G)	p<0,14 p=0,75		p<0,6 p=0,93		p<0,06 p=0,70	

Зачеркнуты неверные или бессмысленные p -значения, указанные в диссертации.

Ситуация такая же, как и с Выводом 3. Отсутствие различий видно невооруженным глазом. Все p -значения превышают уровень значимости $\alpha = 0,05$. Следовательно, никаких статистически значимых различий, заявляемых в этом Выводе, нет, и сам Вывод 4 неверен.

Утверждение в конце таблицы: «*Актуальный возраст и возраст на период начала блокады Ленинграда (1941 г.) достоверно отличались между исследуемыми группами ($p < 0,00001$)*» по существу является, мягко говоря, тавтологией, поскольку сравниваются подгруппы, полученные из исходной группы блокадников путем их подразделения на непересекающиеся подмножества, и поэтому заведомо различия между ними будут статистически значимыми.

Вывод 5: «*Показатель кумулятивного рейтингового индекса заболеваний гериатрических больных CIRS(G), включающий в себя и функциональную составляющую, сопоставим в исследуемых группах 75-89 лет, «блокадники» и старше 90 лет*».

Опять-таки ситуация повторяется: все p -значения вычислены неправильно. Правильные значения приведены в табл. 3. Все p -значения превышают уровень значимости $\alpha = 0,05$. Следовательно, никаких закономерностей, заявляемых в этом Выводе, нет, и сам Вывод 5 неверен.

Таблица 3. Правильные p -значения для сравнения значений индекса CIRS(G), наблюдаемых в исследованных группах (по данным в таблице 10 в диссертации)

Группа	I	II	III	IV	V
Возраст	45 – 59 лет	60 – 74года	75 – 89 лет	Старше 90 лет	Блокадники
Индекс CIRS (G)	4,15±4,71	11,18±3,4	14,4±3,6	14±4,2	15±4,1
I		0,0001 0,23	0,0001 0,088	0,0001 0,12	0,0001 0,086
II			0,0001 0,52	0,0001 0,61	0,0001 0,49
III				0,5 0,94	0,5 0,92
IV					0,2 0,93

Зачеркнуты неверные p -значения, указанные в диссертации.

Выводы 6 – 10 касаются многочисленных корреляционных связей, которые не поддаются перепроверке. Соответствующие разделы диссертации, особенно раздел 4.10, трудночитаемы, они пестрят цифровыми сведениями, в каждой строке до 6-и значений. Общепризнано считать корреляцию с $r \leq 0,4$ ничтожно слабой. Из 119 вычисленных таковых 92, а более-менее сильными являются только 2. Настораживает также тот факт, что для подавляющего большинства вариантов данных, представленных в Таблицах 15-19 Приложения, стандартное отклонение (Std.Dv) гораздо больше (порой в несколько раз) средних значений (Mean). Это означает, что для них коэффициенты вариации превышают

100%-300%. При этом автор приводит очень большие (часто близкие к 1) значения коэффициентов корреляции, которые противоречат значениям в разделе 4.10.

Коэффициенты корреляции, близкие к значениям +1 или -1, отвечают тем случаям, когда между коррелирующими величинами имеет место линейная зависимость, т.е. все точки (X,Y) лежат на прямой фактически без разброса. Столь высокие корреляции вызывают серьезные сомнения в правильности их вычисления, ибо в медицинских исследованиях это большая редкость, а вот большие значения коэффициентов вариации – дело обычное.

Нельзя обойти молчанием также еще несколько спорных моментов, которые не нашли отражения в Выводах. Так, относительно табл. 13 (здесь – табл. 4) автор пишет: *«Как видно в Таблице 13 и на Рисунке 27, имеются незначительные процентные различия в старших возрастных группах по I и II стадиям ХБП, отмечено чёткое нарастание частоты встречаемости II и III стадии, начиная с возрастной группы 60-74 года до группы старше 90 лет включительно; II и III стадии ХБП достоверно чаще встречались в группе «блокадники» по сравнению с другими старшими возрастными группами ($p < 0,001$)».*

Это утверждение не соответствует истине. Конечно, нет сомнений, что возрастная группа 45-59 лет разительно отличается от всех остальных. Однако, распределения по стадиям ХБП во всех остальных группах (закрашенные ячейки в табл. 4) статистически не различаются ($p = 0,28$). См. табл. 4.

Таблица 4. Распределение пациентов в различных возрастных группах и группе «блокадники» по стадиям хронической болезни почек (абс./%)

Возрастная группа	Стадии ХБП			
	0 стадия	I стадия	II стадия	III стадия
45 - 59 лет, n=34	24 (70%)	8 (24%)	2 (6%)	0
60 - 74 года, n=138	0	57 (41%)	67 (49%)	14 (10%)
75 - 89 лет, n=140	0	54 (39%)	63 (45%)	23 (16%)
Старше 90 лет, n=36	0	13 (36%)	16 (44%)	7 (20%)
«блокадники», n=73	0	20 (27%)	38 (52%)	15 (21%)

Ошибок и несуразностей в обсуждаемой диссертации так много, что ее нельзя признать, отвечающей критериям, предъявляемым к докторским диссертациям. Автор заявляет, что якобы ею *«Впервые доказано, что лица старческого возраста, пережившие в детстве блокаду Ленинграда, имеют свои отличительные особенности по стоматологическому статусу и по стоматологическому здоровью, что предопределяет необходимость выделения этой группы населения в отдельную клинко-статистическую стоматологическую категорию, пациенты которой должны рассматриваться отдельно от других пациентов аналогичного возраста. ... Выделение контингента «блокадники» в отдельную клинко-статистическую стоматологическую категорию, учитывающую особенности их сомато-стоматологической патологии, позволяет объективизировать стоматологический медико-социальный прогноз и клинко-экспертную оценку, и стоматологическое здоровье данной категории пациентов».*

Увы, в диссертации это не доказано, напротив, результаты, их обсуждение и выводы свидетельствует о противоположном, и поэтому никакого ни научного, ни

практического значения они не имеют.

Таким, образом, вопреки мнению автора, никаких статистически, а тем более клинически значимых различий между блокадниками и схожими возрастными группами (за исключением группы 45-59 лет) в представленных данных не просматривается. По большинству исследованных показателей блокадники статистически не отличаются от своих сверстников и уж никак не выглядят «более молодыми». Основные различия между группами наблюдаются по числу коморбидных состояний, тенденция нарастания количества соматической патологии с возрастом очевидна и не вызывает сомнений, но это вряд ли можно отнести к разделу «новизны». Автор утверждает:

«В группе «блокадники» показатель абсолютного количества соматических заболеваний колебался в пределах от 4 до 10, что по своим значениям было близко к возрастным группам 60-74 года и 75-89 лет (рис. 13). ... По показателю среднего количества соматических заболеваний группа «блокадники» занимает промежуточное положение между возрастными группами 60-74 года и 75-89 лет, имея достоверно более низкий показатель ($p < 0,0001$), чем последние».

Однако, на самом деле, вопреки мнению автора, распределение по числу коморбидных состояний в группе блокадников статистически не отличается лишь от группы долгожителей старше 90 лет, но отличается от всех других групп. Это видно и глазом и подтверждается статистическим анализом: для этой пары групп $p = 0,999$ (табл. 5).

Таблица 5. Реальные p -значения для попарных сравнений распределений из табл. 10.

Группа	II	III	IV	V
I	$2 \cdot 10^{-31}$	$4 \cdot 10^{-35}$	$7 \cdot 10^{-25}$	$2 \cdot 10^{-37}$
II		$5 \cdot 10^{-15}$	10^{-31}	$9 \cdot 10^{-31}$
III			0,00015	$4 \cdot 10^{-15}$
IV				0,999

В этой таблице всплывает еще одно недоразумение, касающееся объемов выборок. А именно: в разделе 2.2. ДЕЛЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО КОНТИНГЕНТА НА ГРУППЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ черным по белому написано: «обследовано 421 пациентов» (орфографию оставляем на совести автора). Там же в табл. 1 приведено распределение числа пациентов по пяти возрастным группам. Однако в табл. 10 общий объем выборки указан как 358 пациентов, т.е. потеряно 63 человека – примерно 15%. Более того, в Приложении в таблицах 15-19 наоборот общее число пациентов указано как 465, т.е. возросло на 44 человека – примерно 10% (Табл.6).

Таблица 6. Три разных распределения числа пациентов по возрастным группам.

Источник в диссертации	Возрастные группы, годы					Всего
	45-59	60-74	75-89	90 и старше	блокадники	
	I	II	III	IV	V	
Табл. 1	34	138	140	36	73	421
Табл. 10	34	100	115	36	73	358
Табл. 15-19	43	142	149	44	82	465

В таблицах 15-19 Приложения обнаруживаются совсем уж непонятные и недопустимые разночтения. Там указаны никак не объясняемые величины типа **r**? (именно так: **r** с вопросительным знаком), по два значения для **Constant** и **Slope**. По-видимому, это параметры регрессионных уравнений, но почему их по двое для каждой пары переменных, остается загадкой.

Но самое недопустимое заключается в том, что приведенные в этих таблицах средние значения (**Mean**) абсолютно не совпадают со средними (**M**) в основном тексте диссертации (различие в 1,5-2 раза), а стандартные отклонения (**Std.Dv.**) не согласуются со стандартными ошибками средних (**m**). См. табл. 7:

Таблица 7. Объемы выборок (**n**) и средние значения (**M** и **Mean**) основных показателей из таблиц 7 и 8 и из таблиц 15-19

Группа	Данные из таблиц 7 и 8				Данные из таблиц 15-19			
	<i>n</i>	<i>M</i>			<i>n</i>	Mean		
		ГОИИ	GIRS(G)	Коморбидность		ГОИИ	GIRS(G)	Коморбидность
I	34	47,79	4,15	3,0	43	83,13	8,12	6,05
II	138	42,78	11,18	6,31	142	83,13	22,44	12,57
III	140	39,49	14,4	8,9	149	76,95	29,59	18,29
IV	36	43,18	14,0	9,5	44	77,32	27,25	20,47
V	73	45,63	15,0	7,8	82	85,47	30,47	22,63

Итак, большинство утверждений и выводов данной работы ошибочны, никакой научной и практической ценности ее результаты не представляют, и поэтому следует настоятельно рекомендовать автору, Арьевой Галине Тарасовне, снять свою диссертацию с рассмотрения в Диссертационном совете.

PS На сайте ВАК отсутствует какая-либо информация об этой защите.



Хромов-Борисов Никита Николаевич,

житель блокадного Ленинграда, лауреат Университетской премии за вузовский учебник «Биометрия» (в соавторстве, 1982), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения "Российский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский института травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена" Минздрава России.

Санкт-Петербург, 197022, Вяземский пер., д. 6, кв. 196, тел.: +7-952-204-89-49 (моб.), +7(812) 234-18-40 (дом.); эл. почта: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com,

Санкт-Петербург, 28 февраля 2015 г.