

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Крахмалової Олени Олегівни, завідувача відділу кардіопульмонології ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» на дисертаційну роботу Самойлової Світлани Олегівни «ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПЛАЗМОВО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми

Тема дисертаційної роботи Самойлової С.О. є досить актуальною, тому що присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на поєднану кардіореспіраторну патологію, а саме – гіпертонічну хворобу серця (ГХ) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). У хворих на гіпертонічну хворобу значно підвищується ризик виникнення тромбоемболічних та тромбогеморагічних ускладнень, частота яких при наявності супутнього хронічного обструктивного захворювання легень суттєво збільшується внаслідок синергізму таких спільних патогенетичних факторів як хронічне системне запалення, гіперкоагуляція, активація тромбоцитів та оксидативний стрес. Відомо, що артеріальна гіпертензія при ХОЗЛ виникає внаслідок хронічної артеріальної гіпоксемії та гіперкапнії. Зниження напруги кисню в крові і тканинах стимулює хеморецептори артеріальних і венозних судин, викликаючи посилення аферентних збуджуючих впливів на центральні вегетативні нейрони і в подальшому підвищує еферентну симпатичну вазоконстрикторну дію на периферичні судини. Вагомий внесок в розвиток гіпертонії на тлі ХОЗЛ надає так звана

«ниркова ланка». Розвивається гіперреактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зростає активність юктагломерулярного апарату, гіперпродукція реніну і ангіотензину II, при цьому нирковий механізм формування АГ при ХОЗЛ швидко стає домінуючим.

На даний час остаточно не вивчено особливості порушень системи плазмової та тромбоцитарної ланок гемостазу при ХОЗЛ та ГХ, особливо їх динаміка на тлі прогресування ХОЗЛ, потребують уточнення диференційні підходи до лікування означеної коморбідності, з урахуванням показників гемостазу, переважання того чи іншого механізму гіпертензії та впливу на них різних груп гіпотензивних препаратів.

Саме вирішенню цих актуальних питань присвячена дисертаційна робота.

Зв'язок теми дисертації з науковими державними та галузевими програмами та планами

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт (НДР) кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Особливості перебігу, показників гемодинаміки та коагуляційного гомеостазу у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з соматичними захворюваннями» (2008 – 2010 рр.. № державної реєстрації № 0108U016822) та «Особливості системної гемодинаміки та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням» (2014 – 2016 рр.. № державної реєстрації 0114U001827). Здобувач була співвиконавцем зазначених вище наукових досліджень та особисто провела патентний пошук, виконала лабораторні методи діагностики порушень в системі гемокоагуляції, обстежила когорту пацієнтів з ГХ в поєднанні з ХОЗЛ різного ступеня важкості.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В рамках дослідження було обстежено 150 осіб, серед яких було 94 чоловіків та 56 жінок. Середній вік хворих становив $57,64 \pm 11,54$ років (від 32 до 81 років), які знаходилися на лікуванні у Київській клінічній лікарні №2 на залізничному транспорті філії ПАТ «Укрзалізниця».

Пацієнтів було розподілено на три групи порівняння та контрольну групу (15 відносно здорових осіб). До I групи увійшли 30 пацієнтів з ГХ II стадії без супутнього ХОЗЛ (серед них 22 чоловіка та 8 жінок), II групу склали 36 хворих на ХОЗЛ без супутньої ГХ (відповідно 25 чоловіків та 11 жінок), до III групи було включено 69 хворих на ГХ з супутнім ХОЗЛ (серед яких 55 чоловіків та 14 жінок). Групи були спів ставні за віком та статтю пацієнтів.

Додатково, з метою вивчення особливостей змін гемокоагуляції у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, залежно від ступеня важкості ХОЗЛ, було сформовано 3 групи пацієнтів: підгрупу III А склали 11 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ I ступеня важкості (ОФВ₁ $68,5 \pm 7,8\%$), III Б – 28 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ II ступеня важкості (ОФВ₁ $54,5 \pm 8,6\%$) та III В – 25 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ III ступеня важкості (ОФВ₁ $46,2 \pm 7,4\%$).

Для вирішення завдань дослідження було використано загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та сучасні аналітико-статистичні методи. Відбір та методика обстеження пацієнтів виконувались згідно Наказів МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму, ХОЗЛ, пневмонії, муковісцидоз», № 270 від 16.04.2014 «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України», № 555 від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».

Таким чином, використані методи є повністю адекватними для отримання необхідних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Дисертантом проаналізовані отримані дані, проведено їх співставлення з даними сучасної світової літератури з урахуванням стану проблеми на сьогоднішній день. Висновки та практичні рекомендації надають чітку відповідь на поставлену мету, завдання дослідження та повністю відповідають змісту роботи. Отже, дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, а її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Новизна дослідження та одержаних результатів

В результаті виконання дисертаційної роботи було вперше встановлено, що поєднання ГХ та ХОЗЛ характеризується значним збільшенням інтенсивності заключних етапів формування фібринового згустку, у той час як при ізольованому перебігу ГХ найбільшою мірою виражена активація згортання крові за зовнішнім шляхом. У пацієнтів із ГХ та ХОЗЛ також виявлено вірогідне гальмування реакції фібринолізу, що супроводжується зниженням антитромбінової активності. З'ясовано, що виразність змін системи гемостазу за поєднаного перебігу асоціюється зі ступенем важкості ХОЗЛ. Насамперед, це стосується показників згортуючої активності – протромбінового часу і розчинних фібрин-мономерних комплексів – та поєднується з прогресуючим пригніченням фібринолітичної активності крові на фоні стабільно знижених значень антикоагулянтного потенціалу зі збільшенням важкості ХОЗЛ.

Вперше для характеристики згортуючого потенціалу плазми крові у хворих на поєднання ГХ та ХОЗЛ застосовано високоспецифічні тести з отрутами змій, завдяки чому було показано, що активація коагуляційної ланки гемостазу у цієї категорії пацієнтів відбувається переважно у фази тромбіно- та фібриноутворення. Визначено низка параметрів означених

тестів, яка має вірогідну кореляцію із показниками, що характеризують стан згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на коморбідну патологію.

В роботі детально вивчено особливості функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ із суттєвим прискоренням агрегаційного процесу, що, за думкою автора, є відображенням ролі хронічного запалення у патогенезі вказаних захворювань.

Вивчено вплив медикаментозного лікування хворих на ГХ та ХОЗЛ препаратами із груп інгібіторів АПФ та блокаторів кальцієвих каналів на різні етапи процесу згортання крові. Результати дослідження показали, додавання інгібіторів АПФ призводить до пригнічення переважно кінцевої ланки утворення згустку, а також супроводжується активацією фібринолітичного потенціалу крові. Застосування блокаторів кальцієвих каналів асоціюється зі збільшенням антикоагулянтного потенціалу крові за рахунок системи протеїну С та антитромбінової активності. З'ясовано, що застосування інгібіторів АПФ та блокаторів кальцієвих каналів при лікуванні пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ має також позитивний вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу.

Структура та об'єм дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи викладений на 163 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, списку публікацій, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Список літературних складається з 182 джерел, із них 89 – кирилицею, 93 – латиницею. Робота ілюстрована 18 таблицями та 22 рисунками.

У вступі автор детально обґрунтовує актуальність обраної теми наукового дослідження, визначає завдання й мету роботи, розкриває сучасний стан проблеми вивчення нових аспектів формування ГХ та ХОЗЛ.

В огляді літератури представлений ретельний аналіз сучасних літературних джерел щодо епідеміології коморбідних станів, що вивчаються в дисертації, наведені дані щодо особливостей стану антикоагулянтної, фібринолітичної активності крові у хворих на гіпертонічну хворобу, ХОЗЛ та при їх поєднанні, нові погляди на роль та методологічні підходи до вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу у даних груп пацієнтів.

Другий розділ дисертації присвячений матеріалам та методам дослідження й включає клінічну характеристику обстежених хворих, детальний опис клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження та аналітико-статистичних методів обробки результатів.

У третьому розділі, який відображає отримані власні результати і складеться з 4-х підрозділів, представлені дані щодо показників коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ та їх поєднання, стану антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові у хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ та їх поєднання. Вивчено активність основних етапів згортання крові при застосуванні високоспецифічних тестів із отрутами змій та її порівняльний аналіз із результатами стандартних методів обстеження. Проаналізовано показники тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ та їх поєднання. Розділ 4 (власних досліджень) присвячений вивченню особливостей змін згортуючої, протизгортуючої систем крові та тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із поєднанням ГХ та ХОЗЛ різного ступеня тяжкості. В останньому, п'ятому, розділі власних досліджень представлені результати вивчення динаміки показників плазово-тромбоцитарного гемостазу у хворих із ГХ та ХОЗЛ на тлі лікування препаратами з групи інгібіторів АПФ та блокаторів кальцієвих каналів.

Розділ – «аналіз та узагальнення результатів дослідження» відображає отримані власні результати в контексті співставлення їх із результатами вітчизняних та іноземних науковців, написаний чітко, лаконічно, із зазначенням ступеню вірогідності кожного показника.

Висновки та практичні рекомендації оформлені вірно та відповідають завданням та меті дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, з яких 8 статей – у фахових наукових виданнях МОН України, 1 – в журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 4 тези доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних наукових конгресів та конференцій, 9 робіт – без співавторів.

Автореферат відображує всі головні положення дисертації.

Практична значимість роботи

В роботі запропонований принципово новий підхід до визначення показників гемокоагуляції із застосуванням високоспецифічних тестів з отрутами змій, який має високу діагностичну цінність щодо визначення стану коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи згортання крові та є досить простим у виконанні, що надає змогу його широкого використання у медичних закладах загально-терапевтичного профілю.

Автором доведено необхідність включення до переліку індукторів агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ включати арахідонову кислоту (АК), в той час як у хворих на ГХ доцільно додатково застосовувати в якості індуктора агрегації – адреналін. Обґрунтовано доцільність диференційного

призначення антигіпертензивних препаратів у хворих на ГХ та ХОЗЛ, з урахуванням особливостей показників гемостазу. Препарати з групи інгібіторів АПФ більш ефективні у хворих з наявністю гіперактивації згортуючої ланки та пригнічення процесів фібринолізу. Блокатори кальцієвих каналів більш ефективні у пацієнтів з ознаками підвищеної функціональної активності тромбоцитів та зниження антикоагулянтного потенціалу.

Взагалі проведені дослідження дозволяють фахівцям практичної ланки охорони здоров'я своєчасно виявляти тромбофілічні зміни у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ та суттєво, патогенетично обґрунтовано, підвищити якість медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії.

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність у кардіологічного, пульмонологічного та лікувально-діагностичного відділень Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця», Київської клінічної лікарні №3 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця», Київського міського центру радіаційного захисту населення м. Києва від наслідків Чорнобильської катастрофи, терапевтичного та кардіологічного відділень Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України м. Києва, комунального закладу «Фастівський центр ПМСД», що підтверджено відповідними Актами про впровадження.

Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації

Під час рецензування дисертаційної роботи виникло декілька зауважень:

1. Текст дещо перевантажений складними, з багатьма складнопідрядними реченнями. Можна було б трохи спростити форму викладення власних думок.

Проте, зроблене зауваження не має принципового значення та не знижує позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Також при рецензуванні роботи виникли деякі запитання:

1. З чим, на Вашу думку, пов'язане значне пригнічення антикоагулянтного потенціалу крові у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ?
2. У своїй роботі Ви використовували досить широкий спектр гемостазіологічних методик, застосування всіх не досить виправдано в клінічних умовах. Які з них, з Вашої точки зору, виявились найбільш інформативними?
3. Чи можуть, на Вашу думку, знайдені Вами зміни гемостазу впливати на вибір тактики лікування у пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Самойлової Світлани Олегівни «Оптимізація діагностики та корекція порушень плазмово-тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень» є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій вирішено актуальне питання внутрішньої медицини, а саме – удосконалено підходи до діагностики основних показників тромбоцитарного та плазмового гемостазу у хворих на поєднання гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження отриманих результатів, дисертаційна робота «Оптимізація діагностики та корекція порушень плазмово-тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень» відповідає пункту 11 Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів та присвоєння

вченого звання старшого наукового співробітника», наказу МОН України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р. щодо кандидатських дисертацій, а її автор Самойлова Світлана Олегівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач відділу кардіопульмонології
ДУ «Національний Інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»
доктор медичних наук, старший
науковий співробітник

О.О. Крахмалова

