

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента, завідувача наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами Кравченка Анатолія Миколайовича на дисертаційну роботу САМОЙЛОВОЇ Світлани Олегівни «Оптимізація діагностики та корекція порушень плазмово-тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

1. Актуальність теми дисертації.

Актуальність проблеми коморбідності в клінічній медицині є очевидною, насамперед через труднощі, що виникають як при встановленні діагнозу, так і, особливо, в процесі лікування. Важливим чинником розвитку коморбідної патології, як відомо, є спільний патогенез захворювань, причинно-наслідковий зв'язок або випадкове поєднання тощо. З віком відбувається прогресивне зростання кількості поєднаних захворювань у одного пацієнта, що диктує необхідність розробки діагностичних алгоритмів, які враховували б особливості коморбідного стану хворого, і тактики диференційованого лікування.

Гіпертонічна хвороба – найпоширеніше неінфекційне захворювання в світі, яке вражає 30-40% дорослого населення та часто поєднується з іншими патологічними станами, що в свою чергу впливає на вибір антигіпертензивних препаратів. А серед хвороб бронхо-легеневої системи, як відомо, найбільш розповсюдженим є ХОЗЛ. За прогнозом ВООЗ до 2020

року ХОЗЛ займе 5-у позицію щодо розповсюдженості і 3-є місце серед причин смерті, причому, не за рахунок респіраторних наслідків, а через серцево-судинні причини. Згідно результатів досліджень понад 17% пацієнтів, госпіталізованих з приводу загострення ХОЗЛ, мають підвищений артеріальний тиск. Однією з актуальних і недосліджених задач на сьогодні, є оцінка впливу поєднаного перебігу ГХ та ХОЗЛ, на стан плазмово-тромбоцитарного гомеостазу, і зокрема, особливостей порушень в системі згортання крові в залежності від ступеня важкості ХОЗЛ та удосконалення їх корекції.

Тому дисертаційна робота Самойлової С.О., що присвячена вивченню особливостей розвитку порушень плазмово-тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень, визначенню тактики діагностики, удосконалення лікування з урахуванням коморбідного стану пацієнта, є важливою, сучасною і, поза сумнівом, актуальною.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами НДР.

Представлена дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт 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), а здобувач є співвиконавцем. Особистий внесок здобувача в межах виконання дисертаційної роботи полягав у проведенні патентно-інформаційного пошуку, аналізі літературних джерел, розробці плану і методологій необхідних досліджень пацієнтів.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків дисертації, їх достовірність.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Самойлової С.О., є повністю обґрунтованими і базуються на достатньому обсязі власних клінічних досліджень (ретельно обстежено 150 пацієнтів). Відповідно до поставлених завдань пацієнти були розподілені за групами. 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 (25 чоловіків та 11 жінок), до III групи було включено 69 хворих на ГХ з супутнім ХОЗЛ (серед яких 55 чоловіків та 14 жінок), групу контролю склали 15 практично здорових осіб для виведення нормативних показників гемостазу. Середній вік хворих становив $57,64 \pm 11,54$ років.

Автором використані сучасні високо інформативні загальноклінічні, та спеціальні лабораторні методи: показники коагулограми – час XII-залежного еуглобулінового лізису (ХЗФ), плазміноген (ПГ), антитромбін III (АТ III), протеїн С (ПС), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (ФГ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК); спонтанна та індукована агрегація тромбоцитів, високоспецифічні тести з отрутами змій: анцистроновий тест (АЦТ), лебетоксовий тест (ЛБТ) та ехітоксовий тест (ЕХТ), які є адекватними поставленим у роботі завданням. Дисертантом здійснена ретельна математична обробка отриманих результатів дослідження з використанням адекватних методів статистичного аналізу, що дозволило забезпечити достатній рівень достовірності одержаних результатів.

4. Наукова новизна дисертаційного дослідження та висновків.

У роботі вперше була проведена комплексна оцінка активності всіх ланок системи згортання крові в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ та оцінено особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу,

плазмового гемостазу, включаючи коагуляційну, антикоагулянтну та фібринолітичну системи під впливом ХОЗЛ. Було показано, що поєднання ГХ та ХОЗЛ характеризується значним збільшенням інтенсивності заключних етапів формування фібринового згустку, у той час як при ізольованому перебігу ГХ переважно активується згортання крові за зовнішнім шляхом. Встановлено особливості змін антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу з найвиразнішим гальмуванням фібринолізу при поєднаному перебігу ГХ з ХОЗЛ, яке за показником ХЗФ перевищує відповідні значення при ГХ та ХОЗЛ, і супроводжується зниженням антитромбінової активності при практично однаковому виснаженні активності системи протеїну С у всіх досліджуваних групах. Доведено, що виразність змін системи гемостазу за поєданого перебігу асоціюється зі ступенем важкості ХОЗЛ, при цьому найбільша залежність показників згортуючої активності спостерігається з боку ПТЧ і РФМК, що свідчить про активацію всіх трьох етапів утворення згустку (протромбіназо, тромбіно- та фібриноутворення) зі збільшенням важкості ХОЗЛ, яка поєднується з прогресуючим пригніченням фібринолітичної активності крові на фоні стабільно знижених значень антикоагулянтного потенціалу.

Вперше для характеристики згортуючого потенціалу плазми крові у хворих на поєднання ГХ та ХОЗЛ застосовано високоспецифічні тести з отрутами змії, завдяки чому було показано, що активація коагуляційної ланки гемостазу у цієї категорії пацієнтів відбувається переважно у стадії тромбіно- та фібриноутворення, що підтверджується значним вкороченням часу ехітоксового та анцистронового тестів. Встановлений зв'язок результатів лебетоксового тесту з АЧТЧ, ехітоксового тесту з АТ III та анцистронового тесту з ХЗФ свідчить про можливість їх поєданого застосування для характеристики не тільки згортуючої, але й антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу.

Вивчено питання про зміни функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанням. Показано, що поєднання ГХ з ХОЗЛ

призводить до значного збільшенні ступеня спонтанної та диференційованої відповіді на інші індуктори агрегації з характерним підвищенням адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ та значним збільшенням АК-індукованої агрегації при ХОЗЛ. З'ясовано, що підвищення функціональної активності тромбоцитів у групі із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ відбувається в основному за рахунок пацієнтів з ХОЗЛ III ст. важкості.

Встановлено особливості впливу іАПФ та БКК на різні етапи згортання крові. Знайдені зміни дозволяють констатувати, що у хворих з ГХ та ХОЗЛ включення до комплексного лікування іАПФ призводить до пригнічення переважно кінцевої ланки утворення фібринового згустку та супроводжується активацією фібринолітичного потенціалу крові, зокрема підвищенням вмісту плазміногену та прискоренням ХЗФ. Натомість застосування БКК асоціюється зі збільшенням антикоагулянтного потенціалу за рахунок системи ПС та антитромбінової активності. Крім цього було з'ясовано, що застосування іАПФ та БКК при лікуванні пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ має позитивний вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу з практично однаковим пригніченням спонтанної агрегації та вибірково знизенням індуккованої агрегації тромбоцитів – у випадку застосуванні іАПФ зменшення АК-агрегації, при застосування БКК – пригніченням АДФ-агрегації, що доповнює спектр плейотропних ефектів препаратів указаних груп.

5. Практичне значення отриманих результатів.

Робота має суттєве практичне значення для клінічної медицини.

Комплекс проведених досліджень обґрунтовує доцільність включення до переліку обстежень хворих з поєднаним перебігом ГХ з ХОЗЛ визначення показників ФГ, РФМК, АТ III, ПС, ПГ та ХЗФ, враховуючи те, що у цієї категорії пацієнтів основні зміни системи гемостазу відбуваються у заключних етапах утворення згустку, а також в антикоагулянтній та фібринолітичній ланці гемостазу.

Запропонований в роботі принципово новий підхід до визначення показників гемокоагуляції із застосуванням високоспецифічних тестів з отрутами змій, а саме ЕХТ, ЛБТ та АЦТ, зважаючи на швидку, легку відтворюваність та інформативність рекомендований для оцінки стану коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи згортання крові.

Отримані під час дослідження дані свідчать про необхідність при вивченні стану тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з ХОЗЛ до переліку індукторів агрегації тромбоцитів включати АК, в той час як при визначенні відповідних параметрів у пацієнтів з ГХ – в якості індуктора додатково доцільно застосовувати адреналін. Доведено, що з важкістю ХОЗЛ у хворих із ГХІІ ступеня виразність тромбофілічних змін є відображенням зростання кардіо-васкулярного ризику.

Встановлені особливості впливу іАПФ та БКК на показники тромбоцитарного та плазмового гемостазу у пацієнтів з ГХ та супутнім ХОЗЛ дозволяють лікарю диференційовано підходити до призначення цих груп антигіпертензивних препаратів з урахуванням характеру змін у системі коагуляції: за наявності переважної активації згортуючої ланки та пригніченні процесів фібринолізу позитивний вплив справляють іАПФ, а при підвищенні функціональної активності тромбоцитів та зниженні антикоагулянтного потенціалу –БКК.

Вибрані в процесі виконання роботи найбільш інформативні показники тромбоцитарного та плазмового гемостазу дозволяють оптимізувати та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни, а також більш індивідуалізовано використовувати антигіпертензивні препарати та контроль за їх призначенням, підвищуючи таким чином ефективність лікування.

Основні результати дослідження впроваджено у роботу 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.

6. Декларація особистого внеску дисертанта в розробку наукових положень, які винесені на захист.

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача, що підтверджується значним обсягом виконаної роботи: автором сформульовано мету й завдання дослідження, здійснено інформаційний і патентний пошук, розроблено дизайн дослідження, критерії відбору хворих для обстеження, самостійно підбирались і обстежувались хворі у кардіологічному, пульмонологічному та лікувально-діагностичному відділеннях Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті філії ПАТ «Укрзалізниця». Здобувачем особисто виконано всю клініко-лабораторну частину роботи, здійснено обчислення та статистичну обробку результатів, проведено узагальнення та аналіз отриманих даних, сформульовано наукову новизну, підготовані наукові праці, написано розділи дисертації, сформульовано наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Таким чином, робота характеризується єдністю змісту, а вирішальний особистий внесок автора не викликає сумніву.

7. Оцінка обсягу і змісту дисертації та їх відповідність встановленим вимогам.

Структура дисертаційної роботи є традиційною і складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення

отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 182 джерела, з яких 89 кирилицею та 93 латиницею. Основний зміст дисертації викладений українською мовою на 163 сторінках машинописного тексту, добре ілюстрований достатньою кількістю таблиць(18) та рисунків(22), що полегшує сприйняття матеріалу. За змістом, обсягом та структурою представлена С. О. Самойловою робота повністю відповідає спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби та вимогам, які пред'являються чинними законодавчо-нормативними документами до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

8. Аналіз розділів дисертації.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, зазначено зв'язок дисертації із науково-дослідною роботою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет та описано методи дослідження, викладено наукову новизну і практичну значимість результатів роботи, наведено дані щодо особистого внеску здобувача, висвітлення отриманих результатів у наукових публікаціях та у матеріалах наукових форумів.

У огляді літератури представлені наукові дані щодо сучасного стану антикоагулянтної, фібринолітичної активності крові та тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ХОЗЛ різного ступеня важкості. На окрему увагу заслуговують висвітлення проблем коморбідності АГ та ХОЗЛ, зокрема, аналіз сучасних поглядів на їх лікування. Кожний підрозділ завершується окремим висновком щодо стану проблеми та визначенням шляхів її вирішення.

У розділі 2 надана клінічна характеристика хворих, включених до обстеження, описано критерії відбору, представлені окремими таблицями клінічні характеристики груп спостереження. Описані методи дослідження, зазначені методи статистичної обробки первинного наукового матеріалу.

Розділ 3 присвячений аналізу стану згортуючої, протизгортуючої системи крові та тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу, ХОЗЛ та при їх поєднанні.

Дослідження коагуляційної ланки гемостазу (розділ 3.1), показало, що як у хворих на ГХ II стадії, так і у хворих на ХОЗЛ було знайдено збільшення активності останнього етапу згортання крові – фібриноутворення, відображенням якого є статистично значуще збільшення вмісту фібриногену та розчинних фібрин мономерних комплексів (РФМК). При міжгруповому порівнянні показників згортання крові було виявлено, що із усіх досліджуваних груп, найвищий рівень ФГ був знайдений саме в групі поєданого перебігу ГХ та ХОЗЛ, при цьому він перевищував рівень аналогічного показника як у групі пацієнтів з ГХ, так і в групі ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Окрім того, у пацієнтів з поєднанням ГХ з ХОЗЛ виявлено подовження АЧТЧ на 24,4 % в порівнянні з пацієнтами з ГХ (36,45 с (31,2-41,7) проти 29,3 с (21,1-33,0), $p < 0,001$) та на 13,6% в порівнянні з хворими на ХОЗЛ (32,1 с (29,3-36,0), $p < 0,001$), що можна пояснити розбалансуванням в системі згортання крові, яке проявляється уповільненням протромбіназоутворення – I фази згортання крові.

Для визначення антикоагулянтної системи крові у пацієнтів із ГХ II стадії в поєднанні із ХОЗЛ (розділ 3.2), проведено аналіз активності основних компонентів власної антикоагулянтної системи організму – АТ III та ПС. В ході проведеного аналізу показників було встановлено достовірне зниження антикоагулянтного потенціалу крові всіх досліджуваних груп в порівнянні до групи контролю, де рівень активності АТ III був 90% (80-110). Отримані дані дали підстави зробити висновок про суттєве виснаження активності всіх досліджуваних компонентів антикоагулянтної ланки системи згортання крові при ГХ, ХОЗЛ, так і при поєданому перебігу ГХ та ХОЗЛ. Автором встановлено, що наявність супутнього ХОЗЛ призводить до значного пригнічення фібринолітичного

потенціалу крові, про що свідчить зменшення ПГ та значне подовження ХЗФ як у пацієнтів з ХОЗЛ, так і при поєднанні та ХОЗЛ, з максимальним пригніченням фібринолізу у пацієнтів з поєднаним перебігом за даними ХЗФ.

Особливий інтерес представляють результати досліджень (розділ 3.3), які проведені з метою доповнення даних про патогенез змін в системі гемостазу у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, шляхом вивчення факторів згортання крові за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій: АЦТ з отрутою змії роду *Agkistrodon* (Щитомордник), ЛБТ з отрутою гюрзи звичайної (*Viperalebetina*) та ЕХТ з отрутою ефі багатолускової (*Echismultisgumtos*), які є більш чутливішими у визначенні показників коагуляційної ланки гемостазу. Доведено, що найбільш виражена активація кінцевої ланки коагуляції спостерігалась у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ.

На основі отриманих результатів було розраховано індекс тромбофілії (ІТ) за методикою О.І. Грицюка, який свідчить про схильність крові до тромбоутворення. Загальний ІТ коагуляційного гемостазу для пацієнтів з ГХ становить - 1,55, для пацієнтів з ХОЗЛ - 1,61, а для пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ - 1,79. Дані показники свідчать про посилення активності згортання крові у всіх групах пацієнтів, з максимальним підвищенням в групі з поєднаним перебігом ГХ з ХОЗЛ.

Аналіз змін, знайдених при вивченні тромбоцитарного гемостазу (розділ 3,4), показав, що як у пацієнтів на ГХ, так і у пацієнтів з ХОЗЛ та їх поєднанням зміни тромбоцитарного гемостазу досить неоднорідні. Якщо в усіх досліджуваних групах пацієнтів спостерігається активація спонтанної агрегації тромбоцитів, то з боку індукованої агрегації зміни дещо різняться.

Розділ 4 присвячено вивченню особливостей змін згортуючої, протизгортуючої системи крові та тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ХОЗЛ різного ступеня важкості. Автором доведено, що ступінь важкості бронхообструкції та запальної

реакції при ХОЗЛ III ступеня мала певний вплив як на показники згортуючої та протизгортуючої системи крові, так і на ступінь функціональної активності тромбоцитів, які у відповідь на всі індуктори агрегації виявились значно вищими за групу контролю. Автором зроблено висновок про значний вплив ступеня важкості хвороби на функціональну активність тромбоцитів у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ.

Пояснення автором окремих цікавих поєднань спиралося на сучасні дані щодо можливого патогенетичного підґрунтя отриманих результатів. П'ятий розділ власних досліджень містить данні про зміни плазмово-тромбоцитарного гемостазу у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ на фоні лікування інгібіторами АПФ та антагоністами кальцієвих каналів. Автором встановлено, що найбільші зміни в системі коагуляції після проведеного лікування відбулись на кінцевих етапах утворення кров'яного згустку, а саме в показниках ФГ та РФМК, при цьому в підгрупі пацієнтів, які лікувалися іАПФ, ці зміни були статистично значущими, а саме ФГ знизився на 9,5% ($p < 0,001$), а РФМК – на 32% ($p < 0,001$), хоча обидва показника так і не досягли контрольних значень ($p < 0,001$).

На підставі проведених досліджень встановлено, що антигіпертензивне лікування із застосуванням препаратів іАПФ та БКК має позитивний вплив на коагуляційний гемостаз. Вплив лікування призводить до позитивної динаміки показників антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу хворих усіх груп, при цьому найбільш адекватна відповідь спостерігається з боку системи фібринолізу в групі хворих на ГХ в поєднанні з ХОЗЛ.

При застосуванні комбінованого лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ із застосуванням іАПФ та БКК відмічено позитивний вплив на функцію тромбоцитів, який проявляється в зниженні спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

Отже, проведене комплексне лікування ГХ і ХОЗЛ з використанням антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду та інгібіторів АПФ сприяє

покращенню показників згортання крові з максимальним впливом на рівень фібриногену та РФМК в усіх досліджуваних групах.

Шостий розділ підсумовує результати дослідження. Надзвичайно актуальною задачею, котра стосується практично усіх компонентів ведення пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ, є розкриття нових механізмів, пов'язаних з процесами згортання крові у даної категорії пацієнтів, що зумовлено можливістю існування у пацієнтів тенденції як до підвищеного тромбоутворення, так і до геморагій.

Як у хворих на ГХ II стадії, так у хворих на ХОЗЛ визначено збільшення активності останнього етапу згортання крові – фібриноутворення, відображенням якого є статистично значуще збільшення вмісту фібриногену та РФМК. Отримані результати узгоджуються з літературними даними інших дослідників.

Окремо увага приділяється порівнянню показників згортання крові в умовах коморбідності. Автором було виявлено, що із усіх досліджуваних груп найвищий рівень ФГ був знайдений нами саме в групі поєданого перебігу ГХ та ХОЗЛ, при цьому він перевищував рівень аналогічного показника в групі пацієнтів з ГХ на 7,2% ($p < 0,05$) і практично не відрізнявся від такого в групі ХОЗЛ.

У останньому розділі дисертації «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувач проводить широке обговорення власних результатів із співставленням із вже відомими науковому загалу даними. Цей розділ дає повне уявлення про обсяг роботи, хід дослідження, отримані результати, їх аналіз та порівняння із даними літератури.

Висновків є 9. Усі вони ґрунтуються на матеріалах власних досліджень автора, є доведеними, відповідають завданням роботи, містять наукову новизну, мають суттєве теоретичне і практичне значення.

Практичні рекомендації (їх 4) конкретні, логічні, викладені у доступній для практичного лікаря формі.

В цілому дослідження проведено коректно.

Мета роботи реалізована.

Результати власних досліджень автора опубліковані у фахових виданнях, рекомендованих Атестаційною колегією МОН України.

9. Повнота викладення матеріалів дисертації.

Результати роботи висвітлені у 9 наукових працях, з них 9 статей у виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 статті у закордонних виданнях.

8 статей написані одноосібно. Зміст статей відповідає матеріалу дисертаційної роботи, в них повністю відображені результати дослідження. Апробація результатів дисертації відбулася на 4 наукових форумах різного рівня, в т. ч. міжнародних. Зміст автореферату повністю відповідає матеріалам дисертації.

10. Недоліки та зауваження до змісту дисертації та її оформлення.

При ознайомленні з роботою виявлені окремі недоліки та виникла необхідність зробити дисертанту певні зауваження.

1. Висновки дещо перевантажені цифровим матеріалом.

2. В тексті роботи зустрічаються стилістичні огріхи, невдалі вислови, хоча загалом дисертація написана гарною українською мовою.

Проте, такі недоліки і зауваження не зменшують позитивного враження від роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

Запитання до дисертанта:

При ознайомленні з роботою виникло декілька запитань до дисертанта.

1. У науковій новизні роботи Ви говорите про принципово новий підхід до визначення показників гемокоагуляції із застосуванням високоспецифічних тестів з отрутами змій, на Вашу думку, які перспективи застосування такого підходу у повсякденній клінічній практиці?
2. Який на Вашу думку механізм дії інгібіторів АПФ на пригнічення кінцевої ланки утворення згустку?
3. Чи доцільно говорити про плейотропний ефект антагоністів кальцію, основний механізм дії яких полягає у блокуванні

транспорту іонізованого Са²⁺ через рецептор і потенціал - залежні кальцієві канали, що і є причиною зменшення ступеню агрегації тромбоцитів?

4. Які, на Ваш погляд, перспективи подальших наукових досліджень відкриває Ваша дисертаційна робота?

Висновок:

Дисертаційна робота САМОЙЛОВОЇ Світлани Олегівни «Оптимізація діагностики та корекція порушень плазмово-тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень», яка виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ та подана до захисту до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є завершеною науковою працею. Результати дисертації можна кваліфікувати як нове вирішення науково-прикладної задачі, якою є комплексна оцінка активності всіх ланок системи згорання крові у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ та оцінено вплив ХОЗЛ на особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу, плазмового гемостазу, включаючи коагуляційну, антикоагулянтну та фібринолітичну системи.

За методичним рівнем, глибиною вирішення поставлених завдань, науковою новизною та практичною значимістю, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій представлена дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та № 656 від 19.08.2015 р. щодо кандидатських дисертацій, а здобувач

САМОЙЛОВА Світлана Олегівна заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Завідувач наукового відділу
внутрішньої медицини
Державної наукової установи
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами,
доктор медичних наук, доцент,
Заслужений лікар України**



А.М. Кравченко



всього А. М.
10.05.2018 р.