

Бх №10 ср від 22.02.19р.

ВІДГУК

офіційного опонента

**заслужений доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри фізичного виховання та здоров'я, фізичної
реабілітації, спортивної медицини Української медичної
стоматологічної академії, доктора медичних наук Бойка Дмитра
Миколайовича на дисертаційну роботу Яковлевої Вікторії Геннадіївни
«Діагностика та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарного й
коагуляційного гемостазу у хворих на хронічне обструктивне
захворювання легень», поданої на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія**

Актуальність теми дисертаційної роботи

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найбільш поширених причин хронічної захворюваності та смертності населення у всьому світі. Очікується, що актуальність проблеми ХОЗЛ буде зростати з часом через вплив факторів ризику та старіння населення. Отже, розробка ефективних алгоритмів профілактики ускладнень й зниження смертності у хворих на ХОЗЛ є одним з основних завдань сучасної пульмонології.

Відомо, що у хворих на ХОЗЛ визначаються як судинно-тромбоцитарні порушення зі значним тромбоутворенням, так і прояви гіперкоагуляційного синдрому при якому частіше розвивається мікротромбоутворення. Серед причин порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ вчені називають такі фактори як посилення системного запалення, ендотеліальну дисфункцію, активацію формених елементів системи гемостазу через розвиток місцевого запалення у легеневій тканині.

Загалом, питання поширеності й особливостей перебігу порушень гемостазу при ХОЗЛ та методів їх корекції, у тому числі з використанням препаратів базисної терапії обмежено відображені у науковій літературі.

У зв'язку з усім вищезазначеним, дисертаційна робота Яковлевої Вікторії Геннадіївни «Діагностика та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» є актуальнюю і своєчасною, результати її суттєво поглинюють уявлення про хворого на ХОЗЛ та обґрунтують можливість індивідуалізації та оптимізації традиційної базисної терапії.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини 1 ДЗ «DMA» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0114U005350).

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Яковлевої Вікторії Геннадіївни виконана на сучасному науково-методичному рівні. Дисертант застосувала адекватні клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Дослідником створено зрозумілий дизайн дослідження з чіткими критеріями включення та виключення, що відповідають поставленій меті й завданням дисертації.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням високоінформативних адекватних методів, що забезпечило отримання автором достовірних результатів. Кількість учасників дослідження достатня та статистично обґрунтована.

Наукові положення, висновки, а також практичні рекомендації, що сформульовані у дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та логічно пов'язаними з отриманими фактичними даними.

Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження

Автором отримані нові дані щодо частоти порушень на рівнях судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу у хворих на ХОЗЛ та залежність цих порушень від тяжкості клінічного перебігу хвороби, фази патологічного процесу та відповідності отримуваної терапії тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Автором уперше встановлена прогностична роль показника індексу адгезії тромбоцитів (IAT) для оцінки стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та С-реактивного протеїну (СРП) – для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу пацієнтів з ХОЗЛ.

Автором показано, що неадекватне лікування хворих на ХОЗЛ, особливо з тяжким перебігом хвороби, супроводжується погіршенням стану судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу. При цьому прийом адекватної базисної терапії ХОЗЛ сприяє стабілізації рівнів IAT та показників коагуляційного гемостазу.

Практичне значення результатів дослідження

Отримано об'єктивні дані щодо можливості прогнозування порушень у хворих на ХОЗЛ як на рівні судинно-тромбоцитарної, так і на рівні коагуляційної ланки гемостазу.

Доведена прогностична роль IAT щодо прогнозування агрегаційних порушень у хворих на ХОЗЛ. Автором запропоновано у хворих на ХОЗЛ при IAT до 28,0 % констатувати гіпоагрегацію, при рівні показника від 28,0 до 40,9 % – нормоагрегацію, при рівні 41,0 % і вище – гіперагрегацію. Автором було показано, що за значенням рівня IAT також можна розрахувати точне значення показників агрегації тромбоцитів індукованої АДФ та колагеном, використовуючи запропоновані автором рівняння регресії. Це має істотне значення для лікувальних закладів з обмеженими матеріально-технічними ресурсами.

У роботі показано, що гіперкоагуляційні порушення у хворих на ХОЗЛ можна спрогнозувати за рівнем СРП. Тест є доступний, розповсюджений та дає можливість виокремити групу ризику серед хворих на ХОЗЛ щодо розвитку загрозливих для життя порушень гемостазу.

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України: у роботу терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради, терапевтичного відділення Комунального закладу «Дніпропетровська клінічна лікарня № 9» Дніпропетровської обласної ради, терапевтичного відділення Чернігівської міської лікарні № 2 Чернігівської міської ради, пульмонологічного відділення Комунального лікувально-профілактичного закладу «Чернігівська обласна лікарня».

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертація В. Г. Яковлевої є завершеним науковим дослідженням, що написане за традиційним планом: вона викладена на 206 сторінках машинопису, складається із анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів

з викладенням результатів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», а також висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями та 27 рисунками.

У вступі обґрунтована актуальність теми, сформульовані мета й завдання дослідження, перелічені застосовані методи дослідження, висвітлена наукова новизна одержаних результатів та практичне значення роботи, представлені результати апробації матеріалів дисертації.

В огляді літератури коротко подані дані стосовно основних ланок системи гемостазу та особливості їх функціонування та взаємодії між собою, висвітлені питання про частоту виявлення гемостазіологічних порушень за даними різних наукових досліджень, про можливі причини розвитку й патогенезу цих порушень, а також про наслідки порушень згортальної системи крові у хворих на ХОЗЛ. Особлива увага приділена можливостям сучасних методів дослідження, у тому числі і методу агрегометрії. Висвітлені питання стосовно сучасних принципів лікування гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» описана клінічна характеристика хворих, представлені характеристики груп та підгруп обстежених. У розділі також описані методики досліджень, які були використані у дисертаційній роботі, а також, досить детально, методи статистичної обробки одержаних результатів.

Третій розділ дисертації присвячений визначенню частоти та особливостей порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ різних клінічних груп у стабільну фазу патологічного процесу. Автором встановлено, що у хворих на ХОЗЛ порушення гемостазу відбуваються на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу (здебільшого – у бік гіперкоагуляції). Порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з легким перебігом захворювання, які отримують терапію, що відповідає тяжкості перебігу хвороби, та у хворих з тяжким перебігом, що не отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, зустрічаються частіше порівняно з хворими на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, що отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, у яких, натомість, частіше зустрічаються гіпоагрегаційні порушення на рівні незворотної фази агрегаційного каскаду.

Автором запропоновані рівняння регресії для розрахунку показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу через визначення рівня IAT, що зменшує необхідність проведення складних та високовартісних тестів для діагностики агрегаційних змін. Крім того, автором, за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), вперше визначені оптимальні

прогностичні показники порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ як на рівні судинно-тромбоцитарної, так і на рівні коагуляційної ланок гемостазу.

Четвертий розділ роботи присвячений результатам дослідження впливу двокомпонентної терапії ХОЗЛ на показники гемостазу. Автором проведена комплексна оцінка судинно-тромбоцитарної, коагуляційної, а також антизгортальної системи крові у хворих на ХОЗЛ до та через два місяці після призначення базисної терапії. У розділі також висвітлена динаміка системного запалення по відношенню до показників гемостазу.

П'ятий розділ дисертації присвячений порівняльному аналізу результатів дослідження показників гемостазу у хворих на ХОЗЛ до та через місяць після завершення інфекційного загострення хвороби. У розділі зазначено, що при інфекційному загостренні патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ визначаються суттєві зміни показників гемостазу у бік посилення згортальних властивостей крові, а саме: у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу визначається посилення агрегаційної активності тромбоцитів, а у коагуляційній ланці гемостазу – гіперкоагуляційні порушення на рівнях як зовнішнього, так і внутрішнього шляхів коагуляційного каскаду.

Було показано, що через місяць після завершення загострення ХОЗЛ показники як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу змінились несуттєво, що свідчило про збереження тенденції до гіперкоагуляції.

У шостому розділі наводиться розроблений автором алгоритм діагностики та прогнозування гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ. Продемонстрована ефективність застосування алгоритму на вибіркових клінічних прикладах, які включали хворих як із нетяжким, так із тяжким клінічним перебігом ХОЗЛ. Зазначені клінічні випадки демонструють ефективність та раціональність застосування алгоритму у цієї групи хворих.

Усі отримані дисертантом результати докладно викладені у розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». Розділ написаний з використанням значної кількості літературних джерел, включає опис різних, інколи протилежних, результатів, які були отримані науковцями світу, та аналіз і співставлення їх із результатами отриманими у дисертаційному дослідженні.

Роботу завершують висновки та практичні рекомендації, які в повній мірі відповідають поставленій меті, задачам дослідження і є логічним підсумком проведених досліджень.

Список використаних у дисертаційній роботі джерел налічує 241 посилання (із них 65 – вітчизняних та 176 – іноземних).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, повністю викладені в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах і каталогах, а також 1 стаття – у зарубіжному англомовному виданні та 4 тез у збірниках матеріалів з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.

Автореферат написаний грамотною мовою, у відповідності до змісту дисертаційної роботи, відображає її суть та відповідає сучасним вимогам МОН України.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Принципових зауважень до змісту дисертації немає, однак є окремі орфографічні помилки, стилістично невдалі формулювання.

У порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Які дози інгаляційних глюокортикоїдів для пацієнтів з ХОЗЛ на Вашу думку є достатніми, а які ні?
2. Чи плануєте Ви в подальшому спостерігати групу пацієнтів з виявленими порушеннями судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу на предмет віддалених серцево-судинних подій?

В цілому експертна оцінка дисертаційної роботи позитивна, незважаючи на наявність деяких зауважень. Поставлені запитання і зроблені зауваження носять дискусійний характер та не знижують значення одержаних результатів.