

ВАЗОРАТИ ТАНДУРУСТИ ВА ҲИФЗИ
ИҶТИМОИИ АҲОЛИИ
ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН
АКАДЕМИЯИ ИЛМҲОИ ТИБ
РАЁСАТИ ТАНДУРУСТИИ ШАҲРИ
ДУШАНБЕ
МД «МАРКАЗИ ШАҲРИИ ИЛМИИ
РЕАНИМАТСИЯ ВА ДЕТОКСИКАТСИЯ»



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА ДУШАНБЕ
ГУ «ГОРОДСКОЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ»

ш. Душанбе, кучай Санои 33. Тел.: +99237224-19-07, +99237224-19-13, Факс: +99237224-19-07
г. Душанбе, ул. Санои 33. Тел.: +99237224-19-07, +99237224-19-13, Факс: +99237224-19-07



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГУ «ГНЦРиД»
кандидат медицинских наук, доцент

Косимов З.К.

2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Государственного учреждения

«Городской научный центр реанимации и детоксикации»

УЗ г. Душанбе

Диссертация «Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии» по специальности 14.01.04 – внутренние болезни соискателя Государственного учреждения «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (ГУ ГНЦРиД) **Исматулозоды Сино Исматуло** выполнена на базах ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации», ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» (РКЦК) МЗиСЗН РТ и на кафедре эфферентной медицины и интенсивной терапии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (ГОУ ИПОвСЗ РТ).

В период подготовки диссертации Исматулозода Сино Исматуло работал врачом-кардиологом ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» МЗиСЗН РТ.

В 2016 году окончил Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сино.

Научный руководитель:

Нозиров Джамшед Ходжиевич - д.м.н., доцент кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ИПОвСЗ РТ

Научный консультант:

Мурадов Алишер Мухтарович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ, академик Российской академии медико-технических наук.

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Актуальность. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает больше 4 миллионов человек, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности [Карпов Ю.А., 2019; Mach F. et al., 2019; ESC, 2016]. Дислипидемия является глобальной медицинской, экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска ССЗ. По результатам исследования NHANES, в США распространенность дислипидемии достигает 53%, повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) отмечается в 27% случаев, триглицеридов – в 30%, сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – в 23% [Wu M.D. et al., 2019; Saavedra A., Rodrigues E., Carvalho D., 2020]. В исследовании ЭССЕ-РФ отмечается высокая распространенность выраженных нарушений липидного обмена в Российской Федерации. 23% исследуемых пациентов имели повышенный уровень общего холестерина, 20,6% лиц - выраженное повышение уровня ХС ЛПНП. Повышение уровня триглицеридов наблюдается в 1,1% популяции [Мешков А.Н. и соавт., 2017].

А.В. Концевая и соавт. (2016) в своём исследовании экономического ущерба от ССЗ в России выявили, что ежегодно он составляет не менее 2,7

трлн Р (3,2% ВВП), в частности, ущерб от ГХС не менее 1,29 трлн руб в год, что эквивалентно 1,5% ВВП [Концевая А.В. и соавт., 2018].

В Республике Таджикистан, также как и во всем мире, отмечается повышение уровня ССЗ и патологий, приводящим к этому заболеванию [Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан: статистический сборник, 2016].

Исследования последних десятилетий показали, что первичным звеном в патогенезе развития локального атеросклеротического поражения стенки сосуда является эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушением целостности гликокаликса, повышением проницаемости эндотелия, апоптозом эндотелиоцитов, анокозом с образованием дефектов в эндотелии [Мешков А.Н. и др., 2017; Афанасьева О.И., Покровский С.Н., 2019; Павлюченко И.И. и др., 2021; Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K., 2016]. Также важным звеном в патогенезе является окисление ЛНП, что напрямую запускает иммуновоспалительные процессы в сосудистой стенке и под действием оксидативного стресса в зоне повреждения выделяются цитокины, способствующие проникновению лейкоцитов с сосудистую стенку [Саранчина Ю.В. и др., 2018; Скорятина И.А., Медведев И.Н., 2019; Makino N. et al., 2019]. Несмотря на многофакторность рисков и патогенетических механизмов развития дислипидемии и её осложнений, все еще остаются не до конца изученными проблемы рефрактерной дислипидемии и её лечения.

На современном этапе, несмотря на разработанные и внедренные международные, национальные и региональные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дислипидемий, улучшающих исходы при разных заболеваниях, связанных с этой патологией, выделяется очень большая когорта пациентов с рефрактерными дислипидемиями (РДЛ), осложнёнными вариантами течения заболевания, не поддающимися даже самым эффективным группам лекарственных средств (статины, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9),

ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб) и др.) [Кухарчук В.В., 2020; Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М., 2020; Parish S. et al., 2018; Schreml J., Gouni-Berthold I., 2018; O'Donoghue M.L. et al., 2019; Cegla J. et al., 2021]. Длительный прием препаратов, снижающих уровень общего холестерина, ХС ЛПНП или триглицеридов негативно влияет на различные органы и системы, вызывая сахарный диабет, осложнения в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте, кроветворных органах и клетках крови и др.

В связи с этим в последние годы в клинической практике для лечения дислипидемии и ее рефрактерных вариантов стали более часто применяться инновационные мембранные (каскадный плазмаферез (КПФ), высокообъемный плазмаферез (ВОПФ) и др.), криопреципитационные (крио-, термопреципитация, гепарин-преципитация ЛНП или HELP-аферез и др.) и сорбционные технологии (иммуносорбция ЛНП и Лп(а), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов и др.) [Барбараш О.Л. и др., 2019; Баярсайхан Д. и др., 2018; Viney N.J. et al., 2016].

Оценка выполненной соискателем работы. Тема диссертации, научный руководитель и научный консультант утверждены 15 октября 2019 года на заседании Ученого совета ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (протокол № 4/10 от 15.10.2019 года).

Рецензенты: Раджабзода Музафар Эмом - директор ГУ «Республиканский клинический кардиологии» МЗиСЗН РТ, д.м.н. (14.01.05); **Рофиева Халима Шарифовна** – зав. отделением кардиологии ГУ «Медицинский комплекс “Истиклол”», к.м.н. (14.01.05) - предоставили положительные отзывы на диссертацию.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в том, что соискатель лично и непосредственно участвовал на всех этапах исследования: им проведен сбор, обзор и анализ научной литературы по проблеме дислипидемий; ретроспективный и проспективный анализ 200 историй болезней больных с дислипидемиями

разной этиологии; обследовал и получил нормативные значения показателей гомеостаза у 30 ПЗД; изучил и внедрил новые инновационные технологии в лечении больных с дислипидемиями; провел статистический анализ полученных результатов и обобщение научных данных, им лично выдвинуты положения для защиты, сделаны выводы по проведенной НИР и практические рекомендации. Автором также опубликованы статьи, тезисы, внедрены рационализаторские предложения, результаты апробированы в профильных отделениях терапии, гемодиализа. Автор выступал с докладами на научных конференциях и съездах. Вклад автора является определяющим в данном диссертационном исследовании.

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений. Работа Исматулозоды С.И. выполнена на достаточном клиническом материале (200 больных, из которых 90 – с рефрактерными к лечению формами) с использованием клинических и функциональных исследований, что достаточно для получения достоверно значимых результатов. Применённые лабораторные и клинические методы исследования (балльная оценка состояния пациентов по шкале SCORE (системная оценка коронарного риска), определение уровня липидного спектра крови, показатели гемостаза, реологии крови, эндотелиальной дисфункции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты до и после лечения с применением как консервативных, так и эфферентных методов нормализации уровня липидного обмена) современны, адекватны поставленным задачам, а результаты, полученные с использованием методик, сопоставимы друг с другом. Современные и информативные методы исследования с использованием клинко-диагностических, инструментально-лабораторных и функциональных методов, а также статистическая обработка данных обеспечивают надежность и достоверность положений, сформулированных в диссертации.

Основные положения работы, выводы и практические рекомендации аргументированы с позиции доказательной медицины (применены несколько разных методик статистической обработки, результаты которых совпадают и подтверждают достоверность полученных научных данных) логически вытекают из результатов исследований и подтверждены фактическим материалом.

Достоверность полученных результатов и выводов обеспечена использованием современных адекватных методов исследования, проведенных расчетов и достаточным объемом анализируемых материалов с апробацией результатов и положений в рецензируемых журналах.

Новизна и практическая значимость заключаются в том, что в представленной работе впервые в клинической практике в условиях Республики Таджикистан изучены и сравнены методы стандартной консервативной терапии и мембранных, преципитационных технологий в лечении рефрактерных дислипидемий.

Определена структура дислипидемий: первичные дислипидемии - 20%, из них обычные (полигенные) - 66,7%, семейные (моногенные) - 33,3%. Вторичных дислипидемий было 80%, из них сахарный диабет (СД) - 27,8%, метаболический синдром - 20,8%, хроническая болезнь почек (ХБП) - 22,2%, заболевания печени - 8,3%, хроническая сердечная недостаточность - 20,8%.

Выявлено, что у больных с дислипидемиями по шкале SCORE имеется наличие общих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при этом у подавляющего большинства - 2/3 пациентов - отмечается очень высокий риск и у 1/3 - высокий и умеренный риски.

Определено, что у больных с рефрактерными дислипидемиями отмечается многофакторность риска развития ССЗ и наличие коморбидных заболеваний (АГ, СД, ХБП, наследственный анамнез, курение сигарет и насвая, гиперхолестеринемия, потребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение, неправильное питание, неудовлетворительные социально-бытовые условия, низкий экономический статус и др.).

У больных с прогрессирующими и рефрактерными вариантами дислипидемий, получавших лечение согласно рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ по снижению факторов риска и стандартную консервативную терапию, отмечается низкая приверженность к установленным рекомендациям.

Выявлено, что у больных с РДЛ, длительно получавших максимально высокие дозы гиполипидемических препаратов, отмечается статистически значимое развитие побочных эффектов (нарушений психики, головные боли и головокружения, “пелена” перед глазами, шум в ушах, носовые кровотечения, дисфункция ЖКТ, аллергические реакции, проблемы со стороны половой системы, органов кроветворения и др.).

У больных с дислипидемиями присутствуют взаимозависимые и взаимоотношающиеся прямые и обратные корреляционные связи степени эндотелиальной дисфункции с липидным дисбалансом, нарушениями гемостаза и реологии крови, прогрессирующие по мере нарастания рефрактерности дислипидемии, что доказывает необходимость более частого мониторинга лабораторных критериев и применения мембранного плазмафереза с профилактической целью

При рефрактерной дислипидемии, на фоне отсутствия эффекта от стандартной традиционной протокольной консервативной терапии, применение ее комбинации с мембранным плазмаферезом и преципитацией гепарином или каскадного плазмафереза оказывает выраженный положительный эффект на эндотелиальную дисфункцию, нормализацию липидного баланса, систему гемостаза и реологии крови. Оптимизированная методика комбинации стандартной протокольной терапии рефрактерных дислипидемий с включением в программу высокообъемного мембранного плазмафереза с криопреципитацией плазмы гепарином и каскадного плазмафереза способствуют стабилизации параметров гомеостаза, улучшению качества жизни, вызывая стойкий клинический эффект на основную этиологическую причину, а также снижению инвалидности и

летальности от осложнений у этой категории больных, что имеет значимый положительный социально-экономический эффект.

Ценность научных работ соискателя. Научные работы соискателя представляют научную и практическую ценность в виде статей и рационализаторских предложений, касающихся вопросов оптимизации диагностики и лечения больных с дислипидемиями, в том числе с их рефрактерными вариантами, консервативным и хирургическим способом. Применение комплексного подхода, комбинированной методики высокообъемного мембранного плазмафереза с криопреципитацией гепарином, а также каскадного плазмафереза дает не только положительный клинический, но и экономический эффекты.

Разработанные и примененные комбинированные методы лечения больных с рефрактерной дислипидемией различной этиологии в программе комплексной интенсивной терапии позволяют снизить атерогенность, улучшить показатели реологии, гемостаза крови, улучшить функцию эндотелия, снизить процессы перекисного окисления липидов, повышая антиоксидантную систему организма, что снижает процесс осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Специальность, которой соответствует диссертация. Представленная Исматулозода С.И. диссертация посвящена вопросам частоты, причин развития дислипидемий, их рефрактерных вариантов, осложнений от длительного приема статинов, а также эфферентным методам снижения и нормализации уровня липидного обмена в крови соответствует требованиям раздела 10, пункт 163 «Типового положения о Диссертационных советах» утвержденного Постановлением Правительства РТ от 26.11.2016 г. №505), предъявляемым к кандидатским диссертациям. По своему содержанию диссертация соответствует научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основные положения диссертации

доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ИПОвСЗ РТ (2020), учёном совете ГУ ГНЦРиД (2021).

Результаты диссертационного научного исследования внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД, отделениях реанимации ГУ РКЦК МЗиСЗН РТ, а также используются в учебном, научном и лечебном процессах на кафедрах эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, кардиологии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Минобрнауки РФ, 1 тезис в материалах научно-практической конференции, 2 рационализаторских предложения.

Основные положения диссертации изложены в следующих работах:

1. Исматулозода С.И. Состояние липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции при рефрактерной дислипидемии / С.И. Исматулозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2020.- Т.Х, №4.- С. 349-356; DOI: 10.31712/2221-7355-202-10-4-349-356

2. Исматулозода С.И. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с нарушениями гемостаза, реологии у больных с рефрактерной дислипидемией / С.И. Исматулозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов, М.В. Шумилина // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.- 2021.- №1.- С. 11-20

3. Исматулозода С.И. Динамика показателей липидного спектра крови у больных с рефрактерной дислипидемией после каскадного плазмафереза и высокообъемного мембранного плазмафереза в комбинации с криопресипитацией гепарином / С.И. Исматулозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.- 2021.- Т.ХI, № 1.- С. 10-20

4. Исматулозода С.И. Некоторые аспекты традиционных методов лечения и роль активных методов детоксикации при дислипидемии / С.И.

Исматулозода // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.- 2021.- Т.ХІ, № 3.- С. 92-103

5. Исматуллозода С.И. Влияние высокообъемного мембранного плазмафереза с криопреципитацией плазмы гепарином на обмен холестерина у больных с рефрактерными дислипидемиями / С.И. Исматуллозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов, А.М. Сафарзода, А.А. Хамрокулов // Материалы ежегодной XXVI научно-практической конференции Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан «Новые направления развития медицинской науки и образования» (с международным участием).- Душанбе, 2020.- С. 68-69

Диссертация «Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии» Исматулозоды Сино Исматуло рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

С учетом вышесказанного единогласно принято **заключение:**

Диссертация Исматулозоды Сино Исматуло на тему: «Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии» является законченной, научно-квалифицированной работой и полностью соответствует требованиям раздела 10, пункт 163 «Типового положения о Диссертационных советах» утвержденного Постановлением Правительства РТ от 26.11.2016 г. №505), предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Присутствовало на заседании – 14 человек. Результаты голосования: «за» - 14 чел, «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол №1/16 от 30.06.2021.

Директор
к.м.н., доцент

Секретарь
к.м.н.



Косимов Зайнидин
Каримович

Шумилина Ольга
Владимировна