

ОТЗЫВ

**официального оппонента о научно-практической ценности диссертации
Исматулозода Сино Исматуло на тему: «Мембранный плазмаферез,
криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии»,
представленную к защите в Диссертационный Совет 6D.KOA-008 при ГОУ
«Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали
ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.04. – Внутренние болезни**

Актуальность проблемы. На сегодняшний день, результатами многочисленных исследований, установлена достоверная связь риска развития сердечно-сосудистых осложнений, инсульта с нарушением обмена липидов (Шальнова С.А., 2005). Играть роль не только повышение уровня общего холестерина (ОХС), а также соотношение фракций липопротеидов различной плотности, уровень триглицеридов (ТГ). Уровень липопротеидов отражает количество потребляемых животных жиров в пищу, хотя существуют и наследственные формы болезни.

Доказано, что экономический и социальный уровень развития государство напрямую влияет на распространенность дислипидемии (ДЛП). Так, по данным исследования NHANES, в такой развитой стране мира как США частота ДЛП достигает 53%, повышение уровня β -липопротеидов - 27%, гипо- α -липопротеидемия - 23%, гипертриглицеридемия (ГТГ) - 30%. Подобные исследования, осуществленные в рамках скрининговых исследований, выявили гиперхолестеринемию (ГХС) у 31,8% населения Таджикистана, повышение уровня β -липопротеидов у 31,7%, ГТГ - у 31,2% и гипо- α -липопротеидемию у 22,9% населения (Нозиров Дж.Х., 2018).

В зависимости от этиологии выделяют первичные (генетические) и вторичные (вследствие сахарного диабета, гипотиреоза, хронических болезней почек, биллиарного цирроза печени, гиподинамии, алиментарных факторов и др.) ДЛП. Первичные ДЛП входят в группу рефрактерных дислипидемий (РДЛ), которые требуют особого подхода к диагностике и лечению. Необходимо отметить, что РДЛ, осложненные варианты течения заболевания не поддаются самым эффективным лекарственным средствам. Более того, длительный прием холестерин (ХС) снижающих препаратов негативно влияет на деятельность различных органов и систем организма. В связи с этим, в таких случаях, особое значение приобретают поиск новых, эффективных и, при этом, более безопасных методов очищения крови от атерогенных липопротеидов.

Учитывая выше изложенное, диссертационное исследование Исматулозода Сино, целью которой является улучшение результатов лечения больных с РДЛ научно-обоснованным внедрением в терапию методов плазмафереза и препита-ционных технологий, является актуальной и своевременной.

Задачи научного поиска вытекают из цели исследования и сформулированы правильно. Необходимо отметить, что подобная работа по оптимизацию результатов лечения больных РДЛ внедрением инновационных методик в Таджикистане проводится впервые.

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите.

Диссертационная работа соискателя Исматулозода С.И. на тему: «Мембран-ный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии», представленная на соискание учёной степени кандидата меди-цинских наук по цели и задачам, объёму выполненных исследований соответствует отрасли науки 6Д110100 - Медицинские науки, специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Достоверность и обоснованность результатов, проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций.

В диссертационном исследовании изучены основные научные труды, посвящённые различным аспектам этиологии, патогенеза, осложнений и лечения ДЛП. Изучены материалы научных трудов, рекомендаций по различным проблемам ДЛП и методах первичной и вторичной её профилактики и лечения отечественных учёных и учёных дальнего и ближнего зарубежья. Достоверность научных результатов подтверждается репрезентативной базой исходящих материалов: первичная медицинская документация - данные ретро- и проспек-тивного анализа (истории болезни больных, индивидуальные карты на каждого пациенты, письменное соглашение на проведение ряда инструментальных методов исследования, инвазивных методов лечения).

Достоверность результатов обоснована и подкреплена достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями.

В целом работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных высокоинформативных методов диагностики.

Предоставленные в диссертационной работе Исматулозода С.И. научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы, фактическими данными, достоверным логично проведенного исследования, согласуются с содержанием работы, целью и задачами и имеют большое научное значение. Практические рекомендации, предлагаемые диссертантом, заслуживают широкого внедрения в деятельность врачей – кардиологов, терапевтов, семейных врачей, специалистов области эфферентной медицины и реанимации.

Степень научной новизны результатов, представленных автором.

Представленная научно-исследовательская работа является одной из первых в Республике Таджикистан, посвященных вопросам улучшения результатов лечения больных с РДЛ научно-обоснованным внедрением в терапию методов плазмафереза и препитационных технологий. В соответствии с получен-ными данными, с учетом шкалы SCORE были определены группы очень высо-кого (2/3), высокого и умеренного (1/3) рисков. Установлена наличие и приори-тетность факторов риска (ФР), коморбидных заболеваний и состояний у больных с РДЛ, их низкая приверженность к имеющимся на сегодняшний день между-народным и региональным стандартам консервативной терапии, частое развитие побочных эффектов при длительной

медикаментозной липидснижающей тера-пии в эффективно высоких дозах и наличие взаимозависимых и взаимоотяго-щающих прямых и обратных связей степени эндотелиальной дисфункции (ЭД) с липидным дисбалансом, нарушением гемостаза и реологии крови, прогрес-сирующие по мере нарастания РДЛ. При РДЛ, когда не эффективна стандартная традиционная протокольная медикаментозная терапия автором предлагается применение её комбинации с мембранным плазмаферезом и преципитацией гепарином или каскадным плазмаферезом (КПФ), которые положительно влияют на ЭД, липидный спектр крови, систему гемостаза и реологии крови.

Значимость результатов диссертации для науки и практики и возможные пути их реализации.

Научные значение диссертационной работы Исматулозода С.И. заключается в решении ряда задач, связанных с диагностикой и лечением РДЛ, кото-рые проведены в соответствии с международными протоколами и националь-ными рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейс-кого общества анестезиологов (ЕОА), МЗ и СЗН РТ.

Предложенная бальная оценка стратификации риска развития ССЗ и их осложнений по шкале SCORE, оптимизированная методика комбинированной стандартной консервативной терапии с включением в программу высокообъем-ного мембранного плазмафереза (ВОМП) с криопреципитацией плазмы гепари-ном (КПГ) или КПФ, способствующие своевременной выделению групп риска, стабилизации параметров гемостаза, липидного спектра, могут быть широкого использования при ведении больных РДЛ.

Теоретически разработанный и примененный дизайн исследования, мето-дологические подходы, положения, выносимые на защиту, выводы и научная новизна, а также практические рекомендации, могут быть использованы в учеб-ных программах подготовки на кафедрах кардиологии с курсом клинической фармакологии, внутренних болезней, анестезиологии и реаниматологии, эффе-рентной медицины и интенсивной терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦР и Д.

Публикации результатов диссертации в научной печати. Всего по теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 4 - из которых в журналах, входя-щих в реестр ВАК при Президенте РТ, 1 тезис в материалах научно-практичес-кой конференций, а также 2 рационализаторских предложений.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК. Диссертацион-ная работа имеет традиционное построение, содержит введение, общую характеристику работы, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов и заключение с выводами и практическими рекомендациями, а также список литературы. Последний включает в себя 165 источника, в том числе 92 на русском языке и 73 на иностранных. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками и 13 таблицами.

Во ведении автором четко определена актуальность работы, сформули-рованы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзоре литературы» автором осуществлён подробный анализ литературы, касательно данной проблематики. При этом более 70% использованной автором литературы является публикациями последних 5 лет, что соответствует требованиям ВАК.

Глава 2 «Материал и методы исследования» содержит детальную характеристику клинического материала, приведены методики исследования, которые соответствуют решению поставленных задач. Предлагаемые автором методы исследования достаточно информативные, доступны и вполне эффективны. Формирование групп сравнения и контрольной группы корректно, автор использовал совершенные системы статистической оценки результатов, достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

В главе 3 «Состояние липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции при рефрактерной дислипидемии» представлены результаты обследования и лечения 200 пациентов с ДЛП различной этиологии (145 - 72,5% мужчин и 55 - 27,5% женщин), из которых выбраны 90 пациентов с РДЛ, составившие основную, проспективную, группу и 30 практически здоровых добровольцев (ПЗД) – контрольная группа (КГ). Изучение общего риска развития ССЗ и ФР у этих больных по шкале SCORE и ВОЗ, показало наличие общих факторов. При этом у 90 пациентов выявлен очень высокий риск (≥ 10), у 50 больных - высокий риск (≥ 5 до < 10), у 30 - умеренный риск (≥ 1 до < 5) и у 30 - низкий риск (< 1). 90 больных с РДЛ разделены на 2 группы по 45 человек. В 1-й группе 45 больных (50,0%), получав-шим стандартную терапию согласно рекомендациям, на фоне которой в ком-плекс лечения включен ВОМП в комбинации с КПП. 2-ю группу составили 45 больных (50,0%), которым, кроме стандартной терапии, проведен КПФ. Исходя из клинической классификации ДЛП, первичные ДЛП составили 20% ($n=18$), вторичные – 80% ($n=72$). Все больные получали липидснижающую терапию сог-ласно принятым международными протоколам МЗ и СЗН РТ, однако, несмотря на регулярную терапию, уровни ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ТГ были значи-тельно выше нормы, а липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже нормы.

Выявлено, что низкая приверженность больных с ДЛП к рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗ и СЗН РТ по стандартной консервативной терапии, снижению ФР является негативным патогенетическим фоном прогрессирования рефрактерных вариантов течения ДЛП, а последующий прием максимально высоких доз гиполипидемических препаратов привело к развитию различных побочных эффектов. В обеих группах отмечались выраженные нарушения липидного обмена, повышение ПОЛ, снижение АОЗ, протекающие на фоне ЭД. При этом значимой разницы между врожденными и приобретенными формами ДЛП не было отмечено. Наблюдалась тенденция к гиперкоагуляции со снижением активности антисвертывания и фибринолиза.

4 глава была посвящена «Сравнительной оценке эффективности мембранного высокообъемного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза в лечении дислипидемии».

У определенной части исследуемых больных, особенно с наследственной ГХС, зачастую комбинированная гиполипидемическая терапия в максимально переносимых дозах не давала должного эффекта, что было обусловлено наличием врожденных дефектов генов-белков-рецепторов к ЛПНП. В связи с этим для лечения таких форм ДЛП автором были применены экстракорпоральные методы снижения атерогенных субстратов. При этом ВОМПФ в комбинации с КПП и КПФ эффективно снижали названные компоненты, однако, при первом способе степень очищения плазмы от атерогенных липопротеинов была более выраженной.

Был проведен сравнительный анализ по показателям ПОЛ, АОЗ и ЭД у больных с ДЛП во время лечения, до и после сеансов, а также сравнены данные по отношению к обоим методам и к КГ. Результаты исследования доказывают положительную динамику и нормализацию показателей ПОЛ и АОЗ.

Всем пациентам проводили антикоагуляционную терапию по протоколам, а также в рамках премедикации к процедурам, выполняли общую гепаринизацию и использовали гемоконсервант - цитрат-фосфат-глюкозу во время процедур. Осуществлен мониторинг показателей гемостаза и реологии до и после процедур. Выявленные данные доказывают, что явных различий по показателям гемостаза и реологии между двумя группами нет, однако наблюдается достоверное изменение по отношению к показателю до применения методик.

Таким образом, у больных с РДЛ применение комбинации ВОМП с КПП и КПФ является эффективными методами коррекции липидного дисбаланса, снижения процессов активации ПОЛ и повышения АОЗ, а также нормализации параметров гемостаза, реологии и ЭД. При этом более эффективным, но экономически затратным оказался метод КПФ.

В заключительной части диссертационной работы автором обобщены результаты полученных исследований, проведена интерпретация результатов, на основании которых сделаны вполне адекватные выводы и практические рекомендации. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации статистически обработаны и их достоверность не вызывает сомнения.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

В ходе оппонирования работы имели место технически устранимые недочеты и грамматические ошибки, в частности при оформлении автореферата. Они не носили принципиальный характер и по ходу оппонирования работы были взяты во внимание диссертантом и своевременно устранены

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Исматулозода Сино Исматуло “Мембранный плазмаферез, криопреципитация и традиционное лечение рефрактерной дислипидемии” является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены важные проблемы внутренних болезней, касающийся вопросов диагностики, профилактики и лечения больных с рефрактерной дислипидемией, в частности с применением мембранных технологий.

Она выполнена на высоком методическом уровне, обладает научной новизной, практической значимостью, по объёму выполненных исследований и методическому подходу, полностью соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

к.м.н, заведующая
кафедрой внутренних болезней
НОУ «Медико-социальной
институт Таджикистана»,



Рофиева Х.Ш.

Контактная информация: НОУ «Медико-социальной институт Таджикистана».

Адрес: Республика Таджикистан, г. Душанбе ул. Клара Цеткина-2.

Тел: +992 918-67-74-48.

E-mail: dtit082020@gmail.com

29.08.2022.



29.08.2022