

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего отделом координации научных исследований и прогнозирования Республиканского травматологического центра Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, доктора медицинских наук (14.03.03), профессора Золотухина Сергея Евгеньевича на диссертационную работу Твердохлеб Татьяны Александровны на тему «Реактивность тромбоцитов при гематурии, связанной с консервативным и хирургическим лечением хронического обструктивного пиелонефрита», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность

Диссертационная работа Т. А. Твердохлеб посвящена актуальной теме – механизмам изменения реактивности тромбоцитов при гематурии и пиелонефрите после консервативного и оперативного лечения уролитиаза.

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, склонных к рецидивам, и нередко характеризуется тяжелым течением. Ключевыми диагностическими критериями уролитиаза являются гематурия в сочетании с приступом острой боли и дизурией. Как правило, клинические проявления МКБ связаны с развитием осложнений, ведущими из которых являются гематурия и хронический обструктивный пиелонефрит (ХОПН). Первый этап лечения при острой почечной колике – рациональное купирование боли. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) доказали свою эффективность у пациентов с манифестной клиникой МКБ, ингибируя опосредованную простагландином болевую афферентацию и уменьшая сократительную способность мочеточников. Однако, НПВС приводят к снижению функциональной активности Тц путем блокады ЦОГ-1 и синтеза ТхА2 – сильного паракринного активатора агрегации. Данный факт необходимо учитывать для предупреждения кровотечений у пациентов урологического профиля. Гипореактивный фенотип Тц недостаточно изучен и требует дальнейшего исследования механизмы повышения протромбогенного потенциала и состоятельности гемостаза. В последнее время широко обсуждается вопрос безопасности назначения НПВС в периоперационном периоде у пациентов с уролитиазом. Расширяется спектр работ, анализирующих применение комбинированной терапии для рациональной анальгезии пациентов с МКБ при помощи α -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и глюкокортикостероидов. Однако недостаточно изучены механизмы фармакологического ингибирования реактивности Тц при помощи агрегатограмм в периоперационном периоде. Анализ тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов позволяет оценить межклеточную кооперацию как индикатора активности и инициации воспалительного процесса при фазе рецидива и ремиссии ХОПН.

Структура и объем диссертации

Работа Т. А. Твердохлеб состоит из следующих глав: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты и их обсуждения (три главы); анализ и обобщение результатов исследования; выводы; практические рекомендации; список использованных литературных источников.

Работа Т.А. Твердохлеб построена по традиционной схеме и изложена на 156 страницах текста компьютерной верстки (132 страниц основного текста, 24 страницы списка литературы). Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 29 рисунками. Список литературы включает 242 источников, в том числе 21 отечественных и 221 иностранных авторов.

Во введении освещена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, приведены основные положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость, представлена информация о внедрении и апробации результатов.

Глава «Обзор литературы» логично выстроена, написана научным языком и содержит основные современные данные по оценке факторов риска развития осложнений при консервативном и оперативном лечении уролитиаза. Автор описывает роль Тц в патогенезе обструктивной уropатии, возможности реализации провоспалительной и протромбогенной функции тромбоцитов. Диссертант детализирует современные механизмы оценки реализации функциональной активности Тц и влияние консервативного и хирургического лечения МКБ на функциональное состояние Тц. Подробный анализ опубликованных на сегодняшний день данных отечественных и зарубежных исследователей позволил автору четко сформулировать и обосновать цели и задачи собственного диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлено исчерпывающее описание использованных методов: лечебной тактики, клиничко-лабораторного обследования, ультразвуковых и рентгенологических исследований; биохимических исследований; а также методы для исследования *in vitro* функционального состояния Тц и гистологические – для оценки тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов.

Подробно и ясно описан дизайн исследования. В конце главы охарактеризованы методы статистической обработки результатов.

В главе «Результаты и обсуждение» детально изложены полученные результаты собственных исследований и выполнены все поставленные перед исследователем задачи.

В главе III описана оценка реактивности и компенсаторные механизмы Тц при консервативной терапии уролитиаза.

В главе IV автор выявил причины и описал механизмы влияния оперативного лечения уролитиаза на выраженность гематурии и агрегацию Тц.

В главе V автором определены предикторы фазы рецидива пиелонефрита после оперативного лечения уролитиаза.

Полученные результаты исследования наглядно представлены в таблицах и рисунках.

В заключении четко сформулированы итоги проведенных исследований с критической оценкой и детальным анализом данных. Положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, представленные в диссертации, логически вытекают из ее содержания, согласуются с целью и задачами исследования.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и отображают основные результаты диссертационной работы.

Автореферат Твердохлеб Т. А. оформлен в соответствии с требованиями и полностью отражает основные результаты, полученные в диссертации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе впервые проведен анализ и сопоставление клинко-инструментальных данных, параметров реактивности системы крови, характеристик функционального состояния Тц *in vitro* при уролитиазе на фоне применения противовоспалительной терапии, объясняющие вариабельность гематурии при МКБ. Доказано, что изменение функциональной активности Тц позволяет оценить состоятельность системы первичного гемостаза в условиях гематурии и ингибирования ЦОГ-1. Представлены возможные фенотипы кластеров рецепторов Тц при индукции диадой агонистов АДФ и адреналин при МКБ на фоне консервативной терапии. Впервые изучен фенотип гипореактивных Тц в условиях гематурии и подтверждено влияние консервативного и оперативного лечения МКБ на реактивность Тц, в том числе за счет параметров агрегатограммы (кривой агрегации). Впервые проведен анализ дополнительных показателей агрегационных кривых, что позволило разделить анализ первой («outside-in») и второй («inside-out») фаз агрегации Тц и проводить скрининг-анализ механизмов снижения функциональной активности Тц. Доказана компенсаторная способность Тц сохранять проагрегантную функцию за счет эффекта потенцирования при одновременном введении в суспензию Тц агонистов в субпороговой (физиологической) концентрации активаторов G_i+G_q . В работе представлены факты, подтверждающие, что формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при стимуляции Тц является отражением фаз клеточной миграции при типовом патологическом процессе – фазы рецидива и ремиссии ХОПН.

Замечания по работе:

В процессе рецензирования диссертации был выявлен ряд редакционных замечаний, не носящих принципиального характера и не затрагивающих сути представленной работы.

В качестве дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Какие варианты изменения реактивности Тц определяются на фоне применения противовоспалительной терапии?
2. Какие механизмы лежат в основе реализации эффектов потенцирования и суммации в агрегации Тц?

Заключение

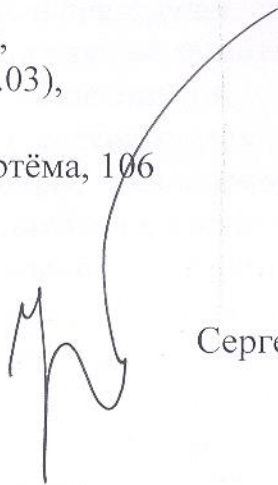
Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом материала, адекватной современной статистической обработке с выбором параметрических и непараметрических методов.

По теме диссертации Т. А. Твердохлеб опубликовано 25 научных работ, в том числе: 11 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (из них одна – без соавторов) и 14 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании реактивности тромбоцитов.

Работа Твердохлеб Татьяны Александровны на тему «Реактивность тромбоцитов при гематурии, связанной с консервативным и хирургическим лечением хронического обструктивного пиелонефрита» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует пункту 2.2 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Совета Министров ДНР от 27.05.2015 № 2-13 (в редакции от 10.08.2018 № 10-45). Автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий отделом координации научных исследований
и прогнозирования Республиканского травматологического центра
Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики,
доктор медицинских наук (14.03.03),
профессор
ДНР, 283048 г. Донецк, улица Артёма, 106
rtcdon_hot@mail.ru
http://trauma-ort.ru
тел./факс : +38(062) 311-05-08,
+38(062) 311-06-07



Сергей Евгеньевич Золотухин

Я, Сергей Евгеньевич Золотухин, даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных

Подпись Золотухина
Нагельский О.К. Н.Д.

