

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Кривенка Віталія Івановича на дисертаційну роботу Пастушиної Анни Ігорівни «Стан тромбоцитарно-плазмовео гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби у спеціалізовану вчену раду Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Незважаючи на досягнення вагомих успіхів у діагностиці та лікуванні, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смертності та інвалідності населення у більшості країн світу. У структурі поширеності ССЗ серед дорослого населення лідирують гіпертонічна хвороба (ГХ) — 46% та ішемічна хвороба серця (ІХС) — 34%. Важливо зазначити, що більше ніж у 30% хворих на ГХ перебіг захворювання поєднаний з ІХС, що провокує розвиток синдрому взаємного обтяжування, збільшує ризик розвитку ускладнень, включаючи летальні випадки. Тому пошук патогенетичних ланок, що викликають погіршення синхронного перебігу ГХ та ІХС, є актуальною проблемою сучасної медицини вирішення якої дозволить зменшити фатальні наслідки найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи.

З літератури відомо, що у хворих, як на ГХ, так і ІХС, істотні зміни зазнає система гемостазу. При гіпертонічній хворобі зміни представлені значущими перемінами в рівні активованого парціального тромбопластинового часу, протромбінового і тромбінового часу, активності антитромбіну, підвищені агрегації тромбоцитів на АДФ і адреналін. Для хворих на ІХС, зокрема, характерно підвищення активності системи згортання крові за рахунок зниження рівня антикоагулянту антитромбіну III на тлі пригнічення активаторів плазміногену і наростання інгібіторних властивостей крові.

Важливе значення у прогресуванні ускладнень серцево-судинних захворювань науковці приділяють мікроальбумінурії (МАУ), як маркеру

ступеня генералізованого ураження мікросудин. Як показують клінічні дослідження, вже невеликі рівні підвищення екскреції альбуміну з сечею чітко асоціюються зі значним зростанням ризику кардіоваскулярних подій, у тому числі фатальних. У зв'язку з цим МАУ визнана незалежним фактором серцево-судинного ризику і найбільш ранньою (доклінічною) ознакою ураження таких вразливих органів-мішеней, як нирки і обґрунтованість її визначення при ГХ підтверджена результатами проспективних клінічних досліджень - MICROHOPE, LIFE, Framingham heart study, PREVEND, ROADMAP, NHANES, GUBBIO population study, HOPE.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота Пастушиної Анни Ігорівни, яка направлена на підвищення ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом встановлення особливостей стану тромбоцитарно-плазматичного гемостазу з урахуванням наявності супутньої мікроальбумінурії та їх прогностичного значення щодо виникнення атеротромботичних ускладнень є своєчасною, актуальною та доцільною.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертаційна робота Пастушиної А.І. виконана як фрагмент планової теми науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця "Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця" (№ державної реєстрації 0114U001827), терміни виконання 2014-2016 рр. Дисертант є співвиконавцем теми.

ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННІ РОБОТИ

Автором особисто визначена актуальності роботи, сформульовані мета і задачі дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано

літературні джерела, розроблено план та методологію дослідження, обстежені пацієнти, проведена статистична обробка та аналіз отриманих результатів. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, оформлена робота.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ДОСТОВІРНІСТЬ

Робота базується на достатньому клінічному матеріалі – обстежено 151 хворий: 38 пацієнтів із ГХ II стадії, 61 пацієнт із ІХС в поєднанні з ГХ II стадії та 52 пацієнтів із ІХС в поєднанні з ГХ III стадії та 14 практично здорових осіб. Автором для вирішення завдань дослідження були використані сучасні інформативні методи, які повністю відповідають вимогам сучасної медичної науки, зокрема: лазерна агрегатометрія, визначення показників згортувальної, фібринолітичної та антикоагулянтної ланок плазмового гемостазу. Обсяг проведених досліджень і обрані методи дозволили автору адекватно вирішити поставлену мету та задачі роботи.

Використані методи параметричної та непараметричної статистичної обробки отриманого матеріалу є сучасними та адекватними. Для визначення впливу МАУ та гемостазіологічних показників на розвиток атеротромботичних ускладнень було розраховано відношення шансів, відносний ризик, 95% довірчі інтервали та чутливість і специфічність. Це дозволило отримати вірогідні дані, на основі яких автор сформулювала положення, висновки та практичні рекомендації щодо тактики обстеження, можливостей прогнозування перебігу ІХС в поєднанні з ГХ.

Отже, роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, що відповідає вимогам, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Наукова новизна роботи полягає в тому, що автор вперше, на підставі комплексного дослідження, встановила що наявність МАУ у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ГХ супроводжується вірогідним пригніченням антикоагулянтного потенціалу, а також збільшенням вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), що є відображенням активації фібриноутворення у цієї категорії пацієнтів.

Уточнено, що поєднаний перебіг ІХС та ГХ супроводжується збереженням високої функціональної активності тромбоцитів, виразність якої залежить від стадії ГХ. Вперше доведено, що у пацієнтів на ГХ III стадії чутливість до лікування ацетилсаліциловою кислотою істотно нижча, що проявляється у переважанні спонтанної, індукованої арахідоновою кислотою та адреналіном агрегації тромбоцитів по відношенню до хворих на ГХ II стадії.

Поглиблено наукові дані про те, що наявність МАУ у хворих на ГХ пов'язана зі збільшенням серцево-судинного ризику, зокрема, розвитком гострого коронарного синдрому. При цьому вірогідність розвитку ГКС без елевації сегменту ST у цих пацієнтів збільшується за наявності в анамнезі гострого інфаркту міокарда, а також змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення відіграють рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, активність антитромбіну III (АТ III) та підвищення вмісту РФМК.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Практична спрямованість роботи полягає у тому, що автором обгрунтована доцільність визначення у хворих на ІХС та її поєднання з ГХ показників спонтанної агрегації тромбоцитів та індукованої арахідоновою кислотою і адреналіном для більш повної характеристики функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу. Обгрунтовано при обстеженні хворих на ІХС з ГХ та супутньою МАУ визначати ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів, рівень АТ III та вміст РФМК, які мають найбільшу прогностичну цінність щодо розвитку гострого коронарного синдрому у даної категорії хворих.

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність відділення кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 ПАТ «Укрзалізниця» філія «ЦОЗ», кардіологічного та терапевтичного відділень Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України м. Києва, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 3 ПАТ «Укрзалізниця» філія «ЦОЗ», кардіологічне відділення КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, міської клінічної лікарні №1 Миколаївської міської ради, КП “Рівненська обласна клінічна лікарня”, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії МО України.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України, 1 стаття – у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – закордонна, 4 тез доповідей у матеріалах та збірниках наукових конференцій.

Зміст дисертаційної роботи повною мірою відображений в опублікованих наукових працях.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертація викладена українською мовою, написана зручно для сприйняття, основні результати роботи викладені зрозуміло і конкретно. Назва дисертації в узагальненій формі повністю відображає її зміст. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики

хворих та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 148 сторінках, ілюстрована 14 таблицями та 12 рисунками. Бібліографічний покажчик містить 193 наукових джерела, із яких 70 кирилицею та 123 латиницею.

У *вступі* логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена його мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок здобувача та наведена інформація щодо проведення апробації роботи.

У *першому* розділі дисертаційної роботи проведений аналіз літературних даних щодо поширеності ІХС та ГХ, вивчення факторів ризику, а також обґрунтована необхідність визначення зв'язку МАУ та стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у пацієнтів з ІХС та ГХ. Складається даний розділ з чотирьох підрозділів і викладений на 24 сторінках.

У *другому* розділі наведений дизайн дослідження, критерії включення та виключення, клінічна характеристика обстежених хворих, а також описані використані в роботі методи, які в цілому відповідають меті і завданням роботи. Обсяг спостережень достатній (151 хворий на ГХ та ІХС в поєднанні з ГХ). Аналіз отриманих даних виконано з використанням адекватних, сучасних статистичних методик.

У *третьому* розділі представлено результати дослідження тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ II та III стадії. Встановлено, що рівень спонтанної агрегації тромбоцитів був досить високий в обох досліджуваних групах. Було виявлено менш виразну відповідь тромбоцитів пацієнтів з ГХ III ст. на застосування ацетилсаліцилової кислоти в порівнянні з пацієнтами на ГХ II ст., що проявлялось у збільшенні АК-індукованої агрегації тромбоцитів. Слід зазначити, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувались на фоні пригнічення власного

антикоагулянтного потенціалу крові, що було більш виражено в групі поєднаного перебігу ІХС та ГХ III ст.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений порівнянню стану різних ланок гемостазу у хворих на ГХ залежно від наявності супутньої ІХС. Було встановлено, що для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її поєднанням з ішемічною хворобою серця характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Активація згортуючого потенціалу крові, як у хворих на ГХ, так і при поєднанні ГХ з ІХС відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення. При цьому найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби з ішемічною хворобою серця.

У **п'ятому** розділі роботи вивчався зв'язок МАУ та стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ. Виявлено, що наявність МАУ справляє найбільш виразний вплив на активність природних антикоагулянтів, що в свою чергу відбивається на активності фібриноутворення, відображенням чого є рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів. Доведено, що у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ та МАУ спостерігається збільшення індукованої арахідоною кислотою агрегації тромбоцитів, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування ацетилсаліциловою кислотою цієї когорти пацієнтів.

Шостий розділ дисертаційної роботи присвячений визначенню ролі МАУ як незалежного предиктору розвитку ускладнень. Було проаналізовано ризику атеротромботичних ускладнень у 151 пацієнта з ІХС в поєднанні ГХ, у вигляді ГКС та ГПМК за ішемічним типом. Доведено, що вірогідність розвитку гострого коронарного синдрому у пацієнтів з мікроальбумінурією збільшується за наявності перенесеного гострого інфаркту міокарда в анамнезі, а також змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення мають збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів більше ніж 10 %, підвищення

вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів вище ніж 4×10^{-2} г/л та зниження вмісту антитромбіну III менше ніж 40 %.

У *сьомому* розділі «*Аналіз і узагальнення результатів дослідження*» автор проводить аналіз і обговорення власних результатів, їх співставлення з результатами робіт вітчизняних та закордонних дослідників, висловлена точна зору автора. Результати інтерпретовані і узагальнені в повному обсязі.

Виходячи з отриманих результатів, автором сформульовано 7 висновків і 4 практичні рекомендації. *Висновки* обґрунтовано витікають з результатів дослідження. *Практичні рекомендації* мають конкретне застосування в клінічній практиці. Ілюстративний матеріал (таблиці, рисунки) використаний в достатній мірі.

Отже, дисертацію Пастушиної А.І. можна вважати завершеною науковою роботою, яка виконана особисто дисертантом. Зміст автореферату відповідає змісту дисертаційної роботи. Автореферат і дисертація оформлені у повній відповідності до існуючих вимог.

НЕДОЛІКИ ТА ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ.

За результатами рецензування дисертаційної роботи Пастушиної А.І. слід зазначити її важливість та значущість для сучасної внутрішньої медицини. Між тим, визнаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним висловити і деякі зауваження, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи:

1. Трапляються поодинокі граматичні помилки (с. 45, 55, 111).
2. В розділі 6 забагато таблиць з великою кількістю показників, які не є достатньо наочними.

Під час рецензування виникли наступні питання:

1. Чим обумовлений вибір саме таких показників плазмового гемостазу для дослідження?

2. Розкажіть детально що таке тромбофілія, а також розрахований в Вашій роботі індекс тромбофілії? Як саме Ви його обчислювали і інтерпретували?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Пастушиної А. І. «Стан тромбоцитарно-плазмовео гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією» є завершеною, самостійною кваліфікаційною науковою роботою, в якій вирішено актуальне завдання сучасної внутрішньої медицини щодо удосконалення діагностики змін в системі гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця та її поєднання з гіпертонічною хворобою із супутньою мікроальбумінурією на підставі визначення показників тромбоцитарно-плазмовео гемостазу та встановлення їх прогностичного значення щодо виникнення атеротромботичних подій.

За актуальністю теми, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, рівнем їх оприлюднення та впровадження дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Завідувач кафедри сімейної медицини,
терапії, кардіології та неврології ФНО
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис В. І. Кривенко
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кафедр Запорізького
державного медичного університету
12 2018 р. Підпис