

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Мороз Галини Зотівни  
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 дисертаційного дослідження.** Україна належить до країн з високим рівнем поширеності артеріальної гіпертензії. За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я в Україні у 2016 році зареєстровано 10 450 502 випадків захворювання на артеріальну гіпертензію серед дорослого населення. Поширеність артеріальної гіпертензії серед жителів міст становить 30 %, у сільській місцевості – 36 %. Розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію значною мірою визначається поєднанням з іншими факторами ризику та коморбідними захворюваннями. У відповідності до Європейських рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії, хворі на артеріальну гіпертензію та серцево-судинні захворювання, або цукровий діабет в поєднанні з ураженням органів-мішеней чи іншими факторами ризику, або хронічну хворобу нирок IV ст. відносяться до групи дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, незалежно від рівня артеріального тиску. Все це обґрунтовує важливе значення комплексної оцінки коморбідної патології та факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію. На сучасному етапі доведено важливе значення мікроальбумінурії як важливого маркера ймовірності розвитку серцево-судинних ускладнень – навіть мінімальне підвищення екскреції альбуміну з сечею асоціюється зі значним зростанням ризику кардіоваскулярних подій. Ризик серцево-судинних подій, особливо у хворих на ішемічну хворобу серця, значною мірою обумовлений змінами в системі гемостазу. Проте недостатньо

з'ясовано взаємозв'язок мікроальбумінурії, як маркера серцево-судинного ризику, та змін системи гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідною гіпертонічною хворобою. Зазначене вище обумовлює актуальність та значимість дисертаційної роботи Пастушиної Анни Ігорівни, яка присвячена підвищенню ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою, залежно від наявності супутньої мікроальбумінурії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами наукових досліджень.** Дисертаційна робота, що подана на захист, виконана згідно плану науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О.Богомольця і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 "Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця", № державної реєстрації 0114U001827, термін виконання 2014-2016 рр.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертація Пастушиної А.І. є багатоплановим науковим дослідженням та виконана на високому науковому рівні. Мета, об'єкт і предмет дослідження відповідають обраній темі дисертації. Досягнення мети дослідження реалізовано через виконання поставлених завдань та програми. Наукові положення, висновки дисертації ґрунтуються на результатах комплексних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Обстежено 151 пацієнт. Відповідно до поставлених задач пацієнти були розподілені на групи. Достовірність одержаних результатів підтверджується дослідженням достатнього за обсягом первинного матеріалу на кожному етапі.

Для обробки результатів дослідження автор використала сучасний статистичний аналіз. Всі положення роботи науково обґрунтовані та статистично підтверджені.

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.** Дисертація містить важливі теоретичні і практичні положення. Наукова новизна роботи полягає в тому, що автор вперше, на підставі комплексного дослідження, встановила що поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця супроводжується збереженням високої функціональної активності тромбоцитів, вираженість якої залежить від стадії гіпертонічної хвороби. Доведено, що кількість хворих, чутливих до лікування ацетилсаліциловою кислотою, у групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби III стадії та ішемічної хвороби серця, нижча, ніж серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії, що проявляється у переважанні спонтанної, індукованої арахідоновою кислотою та адреналіном агрегації тромбоцитів.

Вперше встановлено, що наявність мікроальбумінурії у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця супроводжується більш виразним пригніченням антикоагулянтного потенціалу як за рахунок антитромбіну III, так і протеїну C, а також асоціюється із збільшенням вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів. Визначено, що наявність мікроальбумінурії асоціюється зі збільшенням індукованої арахідоновою кислотою агрегації тромбоцитів, що може обумовити меншу ефективність лікування ацетилсаліциловою кислотою.

Вперше виявлено, що наявність мікроальбумінурії у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється із підвищеним ризику розвитку гострого коронарного синдрому, проте не відіграє ролі незалежного предиктору у виникненні інших ішемічних ускладнень.

Набули подальшого розвитку дослідження щодо особливостей виникнення тромбофілічних змін у хворих із поєднаним перебігом

гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця. Показано підвищення активності згортуючої системи крові за рахунок останньої фази – фібриноутворення при практично незмінних показниках початкових етапів утворення згустку (протромбіназо- та тромбіноутворення) у цієї категорії хворих. Доведено, що вказані зміни поєднуються з пригніченням антитромбінового та фібринолітичного потенціалу крові. Встановлено, що коморбідний перебіг супроводжується більш виразним гальмуванням фібринолізу.

**Практична цінність роботи.** Практичне значення роботи полягає у тому, що обґрунтовано доцільність визначення у хворих на ішемічну хворобу серця та коморбідну гіпертонічну хворобу показників спонтанної агрегації тромбоцитів та індукованої арахідоною кислотою і адреналіном для більш повної характеристики функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу. Запропоновано диференційований підхід щодо моніторингу стану тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою III стадії: з метою контролю ефективності антитромбоцитарної терапії ацетилсаліциловою кислотою, до комплексу обстежень включати визначення агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоною кислотою, а з метою контролю тромбофілічного ризику – визначення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів.

Наукові розробки на практичні рекомендації автора 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 наукових положень дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 статей у фахових наукових виданнях України, з яких 4 статті у виданнях, які внесені до міжнародних наукометричних баз; 1 стаття опублікована за кордоном; 4 (2 англійськомовні) тези доповідей у матеріалах та збірниках тез наукових конференцій. Зміст дисертаційної роботи повною мірою відображений в опублікованих наукових працях.

**Оцінка змісту дисертації та її завершеності.** Дисертація написана українською мовою, її структура відповідає вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 і включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Дисертація викладена на 148 сторінках машинопису, ілюстрована 14 таблицями та 12 рисунками, які виконані комп'ютерною графікою. Бібліографічний покажчик містить 193 наукових джерела, із яких 70 кирилицею та 123 латиницею.

У вступі автором обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі, наведена інформація про наукову та практичну цінність роботи, зв'язок з науковими програмами, особистий внесок автора, апробацію результатів дослідження, публікації.

Перший розділ присвячений огляду літератури за темою дослідження, складається з чотирьох підрозділів і викладений на 24 сторінках. Автор узагальнила наукові дані щодо стану тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, провела

аналіз наукових досліджень щодо діагностичної і прогностичної значимості мікроальбумінурії. Розділ містить аналіз сучасного стану проблеми, що вказує на обізнаність автора.

Другий розділ – містить інформацію про об'єкт та методи, які були використані при виконанні роботи. Результати дослідження ґрунтуються на матеріалах обстеження 151 пацієнта. Заслуговує позитивної оцінки продуманий та обґрунтований дизайн дослідження. У розділі належним чином розкривається методологія і методи досліджень, наведені дані щодо обсягу досліджень на кожному етапі. Використання широкого набору сучасних та адекватних методів під час проведення дослідження є достатнім для вирішення поставлених задач. Для обробки масиву результатів дослідження був використаний сучасний статистичний аналіз.

Результати власних досліджень (розділ 3, 4, 5 і 6) викладені досить повно, автор ретельно описує і аналізує результати дослідження.

Третій розділ «Особливості змін плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу II та III стадії». Одержані результати засвідчили, що поєднаний перебіг ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби супроводжувався збереженням достатньо високої функціональної активності тромбоцитів, навіть за умови проведення антитромбоцитарного лікування. Зважаючи на це, для оцінки функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу автором обґрунтовано обов'язкове застосування визначення спонтанної агрегації тромбоцитів та інтегрального показника – сумарного індексу функціональної активності тромбоцитів.

За результатами дослідження активності коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у пацієнтів із ішемічною хворобою серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії встановлено підвищення згортуючої активності крові за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення, на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Визначено, що пригнічення фібринолітичної активності було

більш виражено при поєднанні ішемічної хвороби серця з гіпертонічною хворобою III стадії.

Четвертий розділ «Вплив супутньої ішемічної хвороби серця на стан плазмової ланки системи гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою» відображає результати порівняння стану гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Встановлено провідну роль останньої фази згортання крові – фібриноутворення – в активації згортуючого потенціалу крові у обстежених пацієнтів. 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.

П'ятий розділ «Зв'язок мікроальбумінурії та стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії» містить результати комплексного дослідження стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, ускладненої мікроальбінурією. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії незалежно від вираженості мікроальбумінурії спостерігалось значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активації останніх ланок системи згортання крові – фібриногенезу. Наявність мікроальбумінурії асоціювалась з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднувалась із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчило зменшення вмісту антитромбіну III та протеїну C.

Доведено, що у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією спостерігається збільшення індукованої арахідоною кислотою агрегації тромбоцитів, що може бути непрямим відображенням меншої ефективності ацетилсаліцилової кислоти у цієї категорії пацієнтів і необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

У шостому розділі «Вплив мікроальбумінурії на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою» узагальнено результати комплексного математичного аналізу щодо визначення прогностичної

значущості анамнестичних показників у ризику виникнення гострого коронарного синдрому у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією. 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  $4 \times 10^{-2}$  г/л та зниження вмісту антитромбіну III менше ніж 40 %.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор проводить узагальнення отриманих результатів та їх аналіз в порівнянні з даними, отриманими іншими дослідниками.

На підставі отриманих результатів власних досліджень дисертант робить обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації.

Зміст автореферату відповідає змістові дисертаційної роботи. Автореферат і дисертація оформлені у повній відповідності до існуючих вимог.

**Недоліки та зауваження щодо змісту дисертації.** В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою, авторефератом та науковими публікаціями здобувача принципів зауважень не виявлено. В списку літератури наведені переважно закордонні наукові праці, бажано приділити більшу увагу вітчизняним публікаціям. Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні описки (с. 69, 79, 90, 94). Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значимість.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Чим був обумовлений вибір індукторів агрегації тромбоцитів при дослідженні тромбоцитарної ланки гемостазу?
2. Як Ви можете пояснити зміни показників гемокоагуляції у хворих на гіпертонічну хворобу з мікроальбумінурією?



**Висновок.** Дисертаційна робота Пастушиної А. І. «Стан тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову задачу внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідною гіпертонічною хворобою, залежно від наявності супутньої мікроальбумінурії, шляхом встановлення особливостей тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу та їх прогностичного значення щодо виникнення тромботичних ускладнень.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів 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

Професор кафедри військової загальної практики-сімейної медицини  
Української військово-медичної академії,  
доктор медичних наук, професор



Г.З. МОРОЗ



Зачальник відділу особового  
складу та стройового  
Української ВМА  
полковник

О.В. ПРУТ

