

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України, проректора з наукової роботи, професора кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Фуштея Івана Михайловича

на дисертаційну роботу Ляхоцької Ади Володимирівни «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням чутливості до антитромбоцитарної терапії», яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія у спеціалізовану вчену раду Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

**Актуальність теми дисертаційного дослідження.** Висока поширеність артеріальної гіпертензії в Україні, яка складає більше 30% населення відносить її до найбільш актуальних проблем сучасної кардіології. Клінічний перебіг і прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією значною мірою обумовлені наявністю коморбідних, в тому числі серцево-судинних захворювань, серед яких особливе місце займає ішемічна хвороба серця (ІХС). За останні 10 років в Україні спостерігається підвищення рівня питомої ваги артеріальної гіпертензії у складі ІХС (2007 р. – 60,6 %, 2013 р. – 65,7 %). Також на високому рівні залишається частота атеротромботичних ускладнень гіпертонічної хвороби - інфаркту міокарда та ішемічного інсульту, провідна роль в патогенезі яких належить тромбоцитам, за рахунок зміни їхньої кількості та функціональних властивостей. Ключова роль тромбоцитів у патогенезі гострого коронарного синдрому не викликає сумнівів. Активація і агрегація тромбоцитів разом з активацією шляху тканинного тромбопластину призводить до гострого тромбоутворення в коронарних артеріях на ділянках розриву атеросклеротичних бляшок. Тому, антитромбоцитарна терапія препаратами, здатними впливати на активацію/агрегацію тромбоцитів, є облігатною при лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) та ІХС в цілому. Разом з цим, в останній час збільшилась кількість повідомлень щодо поширеності

аспіринорезистентності, частота якої за різними дослідженнями коливається від 6 % до 47 %, що підтверджує актуальність подальших досліджень в цьому напрямку.

Враховуючи зазначене, дисертаційна робота Ади Володимирівни, метою якої є оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби та супутньої ІХС на підставі вивчення функціональної активності тромбоцитів та ефективності антитромбоцитарного лікування з урахуванням генетичної схильності до тромботичних ускладнень є своєчасною та актуальною.

В дисертаційній роботі Ляхоцької Ади Володимирівни здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального завдання сучасної кардіології - підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з ГХ та супутньою ІХС, яке базується на результатах клінічного, генетичного та біохімічного дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами наукових досліджень.** Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР 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", номер державної реєстрації 0114U001827. У рамках зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертація Ляхоцької А.В. є сучасним 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 167 пацієнтів, які відповідно до поставлених задач були розподілені на групи. Достовірність одержаних результатів підтверджується дослідженням достатнього за обсягом первинного матеріалу на кожному етапі. Результати дослідження автор обробила з використанням сучасного статистичного аналізу. Всі положення роботи науково обґрунтовані та статистично підтверджені.

Отже, роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, що відповідають вимогам, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертація містить важливі теоретичні і практичні положення. Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше розроблено концепцію підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ІХС, яка базується на результатах клінічного, генетичного та біохімічного дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу. Автором доведено, що у пацієнтів із ГХ та високим ризиком SCORE спостерігається збільшення показників спонтанної агрегації тромбоцитів, що є відображенням значної активації тромбоцитарної ланки гемостазу.

Вперше показано, що поєднання гіпертонічної хвороби з різними формами ІХС супроводжується збереженням високого рівня спонтанної агрегації тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарної терапії, при цьому наявність гострого коронарного синдрому частіше асоціюються із недостатнім зниженням АДФ- та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

Дисертантом уточнено наукові дані щодо резистентності до антитромбоцитарної терапії. Уперше проведено аналіз чутливості до антитромбоцитарних препаратів у групі хворих на ІХС, після перенесеного ЧКВ. Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку поліморфізму С807Т гену

ITGA2 з із захворюваннями, у патогенезі яких переважає протромботична складова.

Вперше показано, що функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ІХС, які мали у генотипі мінорний Т-алель гену ITGA2, значно перевищувала контрольні показники. Встановлено, що вірогідність розвитку ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу та ІХС збільшується за наявності змін в системі гемокоагуляції серед яких найбільше прогностичне значення має ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

**Практична цінність роботи.** Дисертантом обґрунтовано необхідність застосування у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ІХС методу агрегометрії та визначення ступеню АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів для пацієнтів, які приймають тієнопіридици та АК-індукованої агрегації тромбоцитів для ацетилсаліцилової кислоти. Запропоновано у загальний план обстеження пацієнтів з ГХ та ІХС, у яких виявлено зниження чутливості до антитромбоцитарної терапії, включати визначення поліморфізму С807Т гену ITGA2, оскільки наявність Т-мутованого алелю у вигляді гетерозиготи чи монозиготи збільшує частоту тромботичних ускладнень упродовж найближчого року спостереження.

Результати дослідження впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1), Запорізького державного медичного університету (кафедра внутрішніх хвороб №1). Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи відділення кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філія “Центр охорони здоров’я” ПАТ “Українська залізниця”, у терапевтичне та кардіологічне відділення Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №3 ЗТ філія «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця», у терапевтичне відділення Комунального закладу «Фастівський центр ПМСД», у відділення гіпертонічної хвороби Черкаського обласного кардіологічного

центру, у кардіо-диспансерне відділення КУ Обласний медичний консультативно-діагностичний центр Житомирської обласної ради, у лікувально-діагностичну роботу Міської лікарні №4, м. Миколаїв, у кардіологічне відділення для хворих з інфарктом міокарда КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР, м. Запоріжжя, у лікувальну роботу відділення інтервенційної кардіології з реперфузійною терапією КУ «ОМЦССЗ» ЗОР, м. Запоріжжя, у кардіологічне та терапевтичне відділення КНП «Міська лікарня №4» ЗМР, м. Запоріжжя, у кардіологічне відділення КУ «6-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, у роботу кардіологічного відділення Хмельницького обласного госпіталю ветеранів війни, впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри внутрішніх хвороб №1 Запорізького державного медичного університету та у роботу кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

**Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них 4 статті у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 1 стаття – в іноземному виданні, що обліковується РІНЦ, 7 – у матеріалах наукових конгресів, з'їздів, форумів та 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, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Дисертаційна робота викладена на 208 сторінок друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить



200 джерел (з них 68 кирилицею і 132 латиною), додатків. Дисертація ілюстрована 22 рисунками та 28 таблицями.

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 19 сторінках. Автор узагальнила наукові дані щодо поширеності ГХ та ІХС, стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, провела аналіз ролі генетичних факторів у виникненні серцево-судинних подій (вплив поліморфізму гену ITGA2), навела сучасні аспекти антитромбоцитарного лікування та визначення резистентності до терапії у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця. 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 167 пацієнтів. 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 отриманих результатів дослідження був використаний сучасний статистичний аналіз.

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

Третій розділ «Зміни активності тромбоцитарного гемостазу у хворих з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця». Одержані результати засвідчили, що найнижчий ступінь агрегаційної здатності тромбоцитів був відзначений у пацієнтів, чутливих до обох антитромбоцитарних препаратів, що

є очікуваним результатом. При зменшенні чутливості до антитромбоцитарного лікування, до 1 або 2 препаратів функціональна активність тромбоцитів зростала, що особливо позначалось на АДФ та АК-індукованій агрегації та практично не мала впливу на колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів.

Автор показала, що не зважаючи на подвійне антитромбоцитарне лікування, частина пацієнтів залишається мало чутливою або не чутливою до цього виду патогенетичної терапії, що слід враховувати під час вибору тактики ведення категорії пацієнтів з ГХ на тлі різних форм ІХС.

У четвертому розділі «Поширеність алельного поліморфізму гену ITGA2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця» дисертант дослідила частоту алельного поліморфізму С807Т гену ITGA2 та окремих факторів ризику у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця, описала особливості тромбоцитарного гемостазу в залежності від поліморфізму гену ITGA2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця, розглянула генетичні особливості резистентності до антитромбоцитарних препаратів у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі супутньої ішемічної хвороби серця та після проведеного черезшкірного коронарного втручання.

П'ятий розділ «Прогностична цінність поліморфізму гену ITGA2 у розвитку серцево-судинних ускладнень впродовж річного спостереження» містить результати аналізу однорічного спостереження за хворими. Встановлено, що наявність мутованого Т-алелю гену ITGA2 асоціюється із збільшенням частоти виникнення ішемічного інсульту. При цьому у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця ризик розвитку інсульту пов'язаний із тривалістю ГХ понад 10 років, з обтяженою спадковістю, наявними психосоматичними розладами та супутнім цукровим діабетом. Автор встановила, що ризик розвитку ГКС достовірно нижчий серед пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда або мали в анамнезі ЧКВ. Наявність в анамнезі ожиріння та гіперхолестеринемії значно підвищувало ризик виникнення цієї події. Доведено, що збільшення ступеню спонтанної, АК

та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів асоціюється з вірогідним збільшенням ризику виникнення ішемічного інсульту.

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. 71, 84, 96, 103). 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. В яких випадках Ви рекомендували би лікарю первинної ланки (сімейному лікарю), який прийняв хворого з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця і приймає ацетилсалицилову кислоту чи тієноперидин провести оцінку функціональної активності тромбоцитів методом агрометрії?

2. Чи були у досліджених хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця гендерні відмінності в гемокоагуляції в першу чергу в ступені АК-індукованої агрегації тромбоцитів, підвищуючої вірогідність розвитку ішемічного інсульту та гострого коронарного синдрому?



**Висновок.** Дисертаційна робота Ляхощкої Ади Володимирівни «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням чутливості до антитромбоцитарної терапії» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову задачу кардіології – підвищення ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ішемічною хворобою серця шляхом вивченням особливостей показників агрегаційної активності тромбоцитів з урахуванням генетичної схильності до тромбоутворення.

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 14.01.11 – кардіологія.

Проректор з наукової роботи,  
 професор кафедри терапії, клінічної фармакології  
 та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія  
 післядипломної освіти МОЗ України»,  
 Заслужений діяч науки і техніки України,  
 д. мед. н., професор,



І.М.Фуштей