

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента, завідувача наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами Кравченка Анатолія Миколайовича на дисертаційну роботу Лихоцької Ади Володимирівни «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням чутливості до антитромбоцитарної терапії», подану до спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11– кардіологія.

1. Актуальність теми дисертації.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) найбільш поширені незапальні захворювання у світі. В Україні хвороби системи кровообігу займають перше місце в структурі розповсюдженості та смертності. Незважаючи на великі досягнення медичної науки в галузі кардіології, появу сучасних методів діагностики та лікування, показники смертності, частота виникнення ГХ залишаються високими. У зв'язку з цим актуальним є вивчення та модифікація факторів ризику.

У значної кількості пацієнтів з ураженням коронарних судин відбуваються зміни агрегаційної здатності тромбоцитів у бік їх зростання, при цьому недостатньо вивченою на даний момент є гемостазіологічна картина серед осіб, які входять у групи ризику розвитку серцево-судинних подій та не мають діагностованої ІХС. Тромбоцити відіграють важливу роль під час формування тромбу у хворих з гострими формами ІХС, тому важливим для відокремлення пацієнтів з високим ризиком тромбоутворення є вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу з метою визначення первинної профілактики атеротромбозів та персоналізованого підходу до лікування.

В останній час у літературі приділяється велика увага до такого поняття, як резистентність до антитромбоцитарної терапії. За даними деяких авторів, діапазон резистентності до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) варіюється у межах 5-45%, а до тієнопіридинів – 4-30%. Але, незважаючи на надзвичайно велику кількість клінічних та експериментальних досліджень з цього питання, проведених за останнє десятиріччя, на теперішній час немає єдиної думки про механізми, стійкість та шляхи подолання резистентності до антиагрегантів. Вважається, що резистентність до антиагрегантів може мати багатофакторну природу. Однією з найвагоміших та найчастіших причин її вважається висока активність імунізапальних та прооксидантних процесів.

Визначення генетичних поліморфізмів, які можуть бути пов'язані з виникненням атеротромбозу, безумовно є корисним для оцінки індивідуального ризику. В даний час активно вивчається прогностична значимість поліморфізму генів, які кодують різні класи білків, що приймають участь у патогенезі атеросклерозу (аполіпропротеїни, кінезини, інтегрини, фактори запалення та ін.). До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі пов'язана з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, що забезпечує синтез інтегринових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації та визначає схильність до виникнення інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії та для оцінки ризику розвитку тромбозів після ангіопластики та стентування коронарних артерій.

Тому дисертаційна робота Ляхоцької А.В., що присвячена вивченню особливостей розвитку порушень тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з ІХС, визначенню тактики діагностики, удосконалення лікування, є важливою, сучасною і, поза сумнівом, актуальною.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами НДР.

Представлена дисертаційна робота є фрагментом 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), а здобувач є співвиконавцем. Особистий внесок здобувача в межах виконання дисертаційної роботи полягав у проведенні патентно-інформаційного пошуку, аналізі літературних джерел, розробці плану і вибору методів досліджень пацієнтів.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків дисертації, їх достовірність.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Ляхоцької А.В., є повністю обґрунтованими і базуються на достатньому обсязі власних клінічних досліджень (ретельно обстежено 167 пацієнтів, серед них чоловіків – 77 (46,1 %), жінок – 90 (53,9 %), середній вік $67,2 \pm 9,1$ років). Критерії включення в дослідження: верифіковані на підставі лабораторних, клінічних та інструментальних даних діагнози ГХ з високим ризиком за шкалою SCORE та поєднання ГХ з різними формами ІХС: стабільна стенокардія напруги (II, III ФК) та ГКС.

Автором використані сучасні високо інформативні загальноклінічні та спеціальні лабораторні методи. Для визначення референтних значень показників, що вивчались як контрольні, використовувались дані, отримані у практично здорових осіб, які були співставні за віком і статтю, без захворювань серцево-судинної системи.

Тромбоцитарну ланку гемостазу досліджували за допомогою лазерного аналізатору агрегації АЛАТ-2 «Біола» турбідиметричним методом із застосуванням агоністів (аденозиндифосфат (АДФ), арахідонова кислота (АК), адреналін і колаген), які додавали до збагаченої тромбоцитами плазми. Реєстрували ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, відсотки їх приросту від рівня спонтанної агрегації після додавання індукторів.

Підтвердження змін функціональної активності тромбоцитів проводили за допомогою лазерного агрегометра AggreGuide A-100, оцінювали рівень

агрегації тромбоцитів, індуковану агоністом АК та АДФ при додаванні цільної крові в тест-картридж – AA/ADP.

Для визначення генетичної схильності до тромботичних ускладнень було використано молекулярно-генетичне дослідження алельного поліморфізму C807T гена ITGA2 (rs 1126643) за допомогою системи полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі AppliedBiosystems 7500.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми SPSS-23. Критерій Shapiro-Wilk застосовували для перевірки нормальності розподілу у малих виборках, Колмогорова-Смірнова – у великих. За умови нормального розподілу використовували параметричні статистичні методи у вигляді середніх арифметичних величин (M), стандартного відхилення (SD), стандартної помилки (m), 95 % довірчий інтервал для середнього (95 % CI). Порівняння двох незалежних груп виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. Під час розподілу ознаки, відмінному від нормального, визначали значення медіани, 25 та 75 квантилів. Для порівняння двох незалежних груп застосовували метод Mann-Whitney. Для аналізу відмінностей між середніми значеннями декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із критерієм Фішера (F). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для визначення впливу поліморфізму C807T гена ITGA2, анамнестичних даних та гемостазіологічних показників на розвиток тромботичних ускладнень було розраховано відношення шансів – oddratio (OR), відносний ризик – relativerisk (RR), 95 % довірчі інтервали – confidenceinterval (95 % CI) та чутливість – sensitivity і специфічність – specificity, які є адекватними поставленим у роботі завданням. Таким чином, дисертанткою здійснена ретельна математична обробка отриманих результатів дослідження з використанням адекватних методів статистичного аналізу, що дозволило забезпечити достатній рівень достовірності отриманих результатів.

4. Наукова новизна дисертаційного дослідження та висновків.

Дисертанткою показано, що при поєднанні ГХ з різними формами ІХС спостерігається високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів навіть при прийомі антитромбоцитарної терапії. Звертає увагу, що при поєднанні ГХ з гострим коронарним синдромом (ГКС) також спостерігається недостатнє зниження АДФ- та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

Важливою частиною роботи є доповнення наукових даних щодо резистентності до антитромбоцитарної терапії: у хворих з ГХ та супутньою ІХС знижена чутливість до АСК була зареєстрована у 52,7 % осіб зі стабільними формами та у 65 % із ГХ та гострими формами ІХС, у той час знижений рівень чутливості до тіснопіридинів спостерігався у 22,7 % та 27,4 % хворих відповідно.

Вперше розроблено підходи до покращення ефективності діагностики та лікування хворих на ГХ з ІХС, за допомогою використання клінічного, генетичного та біохімічного дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу. Доповнено наукові дані щодо збільшення показників спонтанної агрегації тромбоцитів – в 4,2 рази та підвищення реакції тромбоцитів з індукторами – АДФ на 17 %, АК на 75 %, колагеном на 26 % та адреналіном на 30% у пацієнтів з ГХ та високим ризиком за шкалою SCORE.

Уперше проведено визначення чутливості до антитромбоцитарних препаратів у групі хворих на ГХ з супутньою ІХС, у пацієнтів після стентування. Визначено, що чутливість до обох препаратів зберігається лише у 34 %, зниження чутливості до одного з препаратів – у 45,2 %, до обох антитромбоцитарних препаратів – у 20,8 %.

Доповнено літературні дані щодо впливу поліморфізму С807Т гена ITGA2 на розвиток ГКС. Визначено, що наявність мутованого Т-алелю у генотипі спостерігалась у 72 % пацієнтів ($\chi^2=5,8$; $p=0,05$). А також уточнено, що функціональна активність тромбоцитарної ланки гемостазу значно вище за

контрольні показники у пацієнтів з ГХ на тлі ІХС, які мають у генотипі мінорний Т-алель гена ITGA2.

Важливим є прогностичне встановлення вірогідності розвитку ішемічного інсульту у хворих на ГХ з ІХС, яка збільшується в 12,5 разів (ВШ 12,5; 95 % СІ 1,42-109,92; $p=0,0011$) за наявності змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше значення має ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

5. Практичне значення отриманих результатів.

Робота має суттєве як теоретичне, так і практичне значення для клінічної медицини. Комплекс проведених досліджень обґрунтовує доцільність включення до переліку обстежень хворих з поєднаним перебігом ІХС з ГХ використання експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові для швидкої оцінки функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, які приймають АСК та тієнопіридици. Для пацієнтів з ІХС, яким проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), з метою оцінки чутливості до антитромбоцитарного лікування, запропоновано використовувати лазерну агрегометрію в збагаченій тромбоцитами плазмі крові (визначення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів хворим, які приймають тієнопіридици та АК-індукованої агрегації, які приймають АСК). Встановлено необхідність у пацієнтів з ГХ та ІХС, у яких виявлено зниження чутливості до антитромбоцитарної терапії, у загальний план обстеження включати визначення поліморфізму С807Т гена ITGA2, оскільки наявність Т-мутованого алелю у вигляді гетерозиготи чи монозиготи збільшує частоту тромботичних ускладнень упродовж найближчого року спостереження.

Практичні рекомендації впроваджені в практику роботи низки відділень кардіології Києва та інших міст України.

Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри пропедевтики внутрішньої

медицини №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Декларація особистого внеску дисертанта в розробку наукових положень, які винесені на захист.

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача, що підтверджується значним обсягом виконаної роботи: дисертанткою сформульовано мету й завдання дослідження, здійснено інформаційний і патентний пошук, розроблено дизайн дослідження, критерії відбору хворих для обстеження, самостійно підбирались і обстежувались хворі у кардіологічних відділеннях Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті філії ПАТ «Укрзалізниця» та клінічної лікарні «Феофанія». Автором самостійно проведений відбір, клінічне обстеження, лабораторні дослідження (визначення тромбоцитарного гемостазу) та проспективне спостереження за хворими та особами групи контролю, створено базу даних та проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлені наукові праці, рукопис дисертації та автореферату. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником.

Таким чином, робота характеризується єдністю змісту, а вирішальний особистий внесок автора не викликає сумніву.

6. Оцінка обсягу і змісту дисертації та їх відповідність встановленим вимогам.

Структура дисертаційної роботи є традиційною і складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, додатків. Список використаної літератури містить 200 джерел, з яких 68 кирилицею та 132 латиною. Дисертація викладена українською мовою на 208 сторінках машинописного тексту, добре ілюстрована достатньою кількістю таблиць (28) та рисунків (22), що полегшує сприйняття матеріалу. За змістом, обсягом та структурою представлена А.В. Ляхощкою робота повністю відповідає спеціальності

14.01.11 – кардіологія та вимогам, які пред'являються чинними законодавчо-нормативними документами до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

7. Аналіз розділів дисертації.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, зазначено зв'язок дисертації із науково-дослідною роботою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет та описано методи дослідження, викладено наукову новизну і практичну значимість результатів роботи, наведено дані щодо особистого внеску здобувача, висвітлення отриманих результатів у наукових публікаціях та у матеріалах наукових форумів.

У огляді літератури представлені наукові дані щодо поширеності ГХ та особливостей її перебігу з супутньою ІХС, сучасного стану проблеми гемостазу в патогенезі ІХС, ролі генетичних факторів у виникненні серцево-судинних захворювань, і зокрема, ролі поліморфізму гену ITGA2.

На окрему увагу заслуговують висвітлення проблеми антитромбоцитарного лікування та визначення резистентності до терапії у хворих на ІХС.

Кожний підрозділ завершується окремим висновком щодо стану проблеми та визначенням шляхів її вирішення.

У розділі 2 надана клінічна характеристика хворих, включених до обстеження, описано критерії відбору, представлено окремою таблицею клінічна характеристика групи спостереження залежно від статі. На рисунку представлено дизайн дослідження, який включав 4 етапи. Порівняльна характеристика досліджуваних груп, частота виявлення модифікованих і не модифікованих факторів ризику та особливості проведеної антитромбоцитарної терапії також представлені в таблицях.

Описані методи дослідження, які включали загально клінічне обстеження, інструментальні методи (ЕКГ, доплерЕХОКГ, ВЕМ). Тромбоцитарна ланка гемостазу вивчалась шляхом визначення спонтанної та потенційованої агрегації тромбоцитів, вивчали функціональну активність тромбоцитів та чутливість до антитромбоцитарної терапії. Молекулярно-генетичний аналіз проводили для визначення схильності до тромбоутворення. З цією метою було використано дослідження алельного поліморфізму С807Т гена ITGA2 (rs 1126643) за допомогою системи полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі AppliedBiosystems 7500. Усі методи детально описані у другому розділі дисертаційної роботи.

Ретельно зазначені методи статистичної обробки первинного наукового матеріалу, який проведено на сучасному рівні із застосуванням програми SPSS-23.

Розділ 3 присвячений аналізу стану тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ІХС при їх поєднанні. Проведено порівняння функціональної активності тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ та супутньою ІХС. Всього обстежено 197 осіб: до I групи віднесли 20 хворих на ГХ та високим ризиком за шкалою SCORE (серед них чоловіків – 8 (40 %), жінок – 12 (60 %), середній вік – $60,1 \pm 2,6$ років); II групу склали 75 осіб з ГХ та стабільними формами ІХС (серед них чоловіків – 32 (42,7%), жінок – 43 (57,3%), середній вік – $68,15 \pm 0,95$ років); до III групи увійшли 72 хворих на ГХ та ГКС (серед них чоловіків – 37 (51,4 %), жінок – 35 (48,6 %), середній вік – $67,9 \pm 0,99$ років); контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

Дослідження особливостей змін тромбоцитарного гемостазу (розділ 3.1), показало, що найвищі показники агрегації тромбоцитів були у групі хворих на ГХ з високим ризиком за шкалою SCORE, а у пацієнтів з ГХ та стабільною ІХС, які тривало приймали антитромбоцитарні препарати цей показник був найнижчим. Суттєвих відмінностей між групами чоловіків і жінок як спонтанної, так і індукованої агрегації не було. Автором було встановлено, що

для пацієнтів із ГХ та високим ризиком SCORE характерною є значна активація тромбоцитарної ланки гемостазу зі збільшенням у 4,2 рази ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів відносно контрольних значень та достовірним підвищенням реакції тромбоцитів на індуктори (на 17 % – АДФ, на 75 % – АК, на 26 % – колаген та на 30 % – адреналін).

При аналізі відповіді на антитромбоцитарну терапію серед пацієнтів з ІХС у обох групах (II та III групи) спостерігалось зниження чутливості до антитромбоцитарного лікування, у складі якого була АСК. У пацієнтів, що приймали тієнопіридиини (як у комбінації, так і монотерапії) ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність проведеного лікування.

При поєднанні ГХ з ІХС, як при стабільному, так і при гострому її перебігу, спостерігається збереження на високому рівні спонтанної агрегації тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарної терапії, при цьому наявність ГКС частіше асоціювалась із недостатнім зниженням АДФ- та АК-індукованої агрегації тромбоцитів. У хворих, які приймають антитромбоцитарні препарати, знижена чутливість до АСК спостерігалась у 52,7 % осіб зі стабільними формами ІХС та у 65% – із ГКС, у той час як різний ступінь нечутливості до тієнопіридиинів відмічалась у 22,7 % та 27,4 % хворих зі стабільними формами ІХС та ГКС відповідно.

Особливо цікавими є результати досліджень (розділ 3.3), які проведені у 53 пацієнтів, в анамнезі яких було ЧКВ та які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію. За даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові, серед 53 хворих, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та тієнопіридинами, чутливими до обох препаратів були 18 осіб (34 %), до одного з препаратів – 24 (45,2 %) та 11 осіб (20,8 %) виявились з різним ступенем нечутливості до обох препаратів. Слід зазначити, що у пацієнтів, які приймали АСК, більший відсоток виявився зі зниженою чутливістю до лікування – 62,3 %, у той час як у пацієнтів, які приймали

тіснопіридини тільки 26,4 % мали недостатню чутливість. Таким чином, після перенесеного ЧКВ, чутливість до обох препаратів була зареєстрована лише в 34% випадків, зниження чутливості хоча б до одного з препаратів – у 45,2 % хворих, до обох антитромбоцитарних засобів – у 20,8 % хворих, при цьому адекватне зниження агрегаційної здатності тромбоцитів на 66 % спостерігалось лише у відповідь на АК і тільки у пацієнтів, чутливих до лікування обома препаратами.

Узагальнюючі отримані дані, щодо функціональної активності тромбоцитів залежно від чутливості пацієнтів до антитромбоцитарного лікування автор зазначає, 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. Отже, не зважаючи на подвійне антитромбоцитарне лікування, частина пацієнтів залишається мало чутливою або не чутливою до цього виду патогенетичної терапії. Хоча визначення функціональної активності тромбоцитів не рекомендоване для рутинного контролю до антитромбоцитарного лікування, знайдені результати, на думку автора, підтверджують доцільність включення цих лабораторних даних до переліку обстеження, особливо у пацієнтів з високим ризиком тромботичних ускладнень.

Розділ 4 присвячено вивченню поширеності алельного поліморфізму гена ITGA2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця.

З метою виявлення можливої асоціації поліморфізму гена, що кодує компоненти тромбоцитарних рецепторів колагену, з активністю тромбоцитарного гемостазу, чутливістю до антитромбоцитарної терапії та виявлення факторів ризику тромботичних ускладнень було проведено генотипування 167 хворих на ГХ з супутньою ІХС та 30 осіб контрольної групи. Встановлено, що наявність мутованого T-алелю (у вигляді гомо- чи

гетерозиготи) була більш характерна для хворих із ГХ та ГКС і високим ризиком серцево-судинних подій. У той час як для стабільних форм ІХС більш притаманним був нативний С/С генотип, як і у контрольній групі. Автор робить припущення про наявність асоціації Т-алелю гена ITGA2 з важчим перебігом ІХС та ГХ.

П'ятий розділ власних досліджень містить дані про прогностичну цінність поліморфізму гена ITGA2 у розвитку серцево-судинних ускладнень впродовж річного спостереження. Автором доведено, що наявність мутованого Т-алелю гена ITGA2 асоціюється із збільшенням частоти виникнення ішемічного інсульту. При цьому у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС ризик розвитку інсульту пов'язаний із тривалістю ГХ > 10 років, з обтяженою спадковістю, наявними психоемоційними порушеннями та супутнім цукровим діабетом. Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з ГХ та ІХС, які мають у генотипі мінорний Т-алель, значно перевищувала контрольні показники переважно за рахунок АК ($49,8 \pm 7,74$, 95 % СІ 43,84-55,76 проти $28,26 \pm 4,87$, 95% СІ 27,00-30,64 відповідно), колаген ($32,94 \pm 7,17$, 95 % СІ 27,42-38,45 проти $21,43 \pm 4,76$, 95 % СІ 19,42-23,44 відповідно) та адреналін ($23,26 \pm 4,09$, 95 % СІ 20,01-26,31 проти $17,7 \pm 8,21$, 95 % СІ 14,28-21,99 відповідно) індукованої агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$), що є свідченням недостатньої ефективності антитромбоцитарного лікування та залежності її від поліморфізму С807Т гена ITGA2.

Шостий розділ підсумовує результати дослідження. Надзвичайно актуальною задачею, котра стосується практично усіх компонентів ведення пацієнтів з поєднанням ГХ та ІХС, є розкриття нових механізмів, пов'язаних з процесами згортання крові у даній категорії пацієнтів, що зумовлено можливістю існування у пацієнтів тенденції як до підвищеного тромбоутворення, так і до геморагій. На даний час доведено, що підвищення агрегації тромбоцитів є важливим елементом патогенезу не лише розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, а й виникнення ускладнень.

В дисертаційній роботі було досліджено функціональну активність тромбоцитів у хворих з ГХ та різними формами ІХС, вивчено чутливість до проведеного антитромбоцитарного лікування у пацієнтів з ГХ на тлі ІХС, зокрема у пацієнтів після ЧКВ, визначено взаємозв'язок поліморфізму С807Т гена ITGA2 з факторами ризику до серцево-судинних подій, підвищеною агрегаційною активністю тромбоцитів та резистентністю до антитромбоцитарних препаратів, а також проаналізовано ризики тромботичних ускладнень впродовж річного спостереження.

Автором було виявлено активацію тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з ГХ та високим ризиком SCORE, як на рівні спонтанної так і на рівні індукованої агрегації тромбоцитів. Показано, що при поєднанні ГХ з різними формами ІХС на тлі антитромбоцитарної терапії зберігається високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, при цьому наявність ГКС частіше асоціювалось із недостатнім зниженням АДФ- та АК- індукованої агрегації тромбоцитів. Було встановлено, що знижена чутливість до АСК спостерігається у 52,7 % осіб зі стабільними формами ІХС та 65% – із ГКС, у той час як різний ступінь зниження чутливості до тієнопіридинів відмічено у 22,7 % та 27,4 % хворих, відповідно. Слід зазначити, що у підгрупі пацієнтів з ГХ та ІХС, після перенесеного ЧКВ чутливість до обох препаратів була зареєстрована лише в 34% випадків, зниження чутливості хоча б до одного з препаратів – у 45,2 % хворих, до обох антитромбоцитарних засобів – у 20,8 % хворих. Визначено роль поліморфізму С807Т гена ITGA2 у гострому перебігу ІХС, мутована Т-алель мала зв'язок із захворюваннями, у патогенезі яких переважала тромбофілічна складова (ТГВ, церебро-васкулярні стани), у той час як гетерозиготний варіант гена супроводжував розвиток ЦД та ФП. Також відмічена тенденція підвищення показників тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів, носіїв мінорного Т-алелю. АК, колаген та адреналін індукована агрегація тромбоцитів достовірно перевищувала контрольні значення, що є ознакою недостатньої чутливості до антитромбоцитарного лікування. Було встановлено, що підвищений рівень спонтанної агрегації тромбоцитів,

асоціювався із збільшенням частоти виникнення ГКС, а високий рівень АК – ішемічного інсульту. Отримані результати узгоджуються з літературними даними інших дослідників.

У останньому розділі дисертації «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувач проводить широке обговорення власних результатів із співставленням із вже відомими науковому загалу даними. Цей розділ дає повне уявлення про обсяг роботи, хід дослідження, отримані результати, їх аналіз та порівняння із даними літератури.

Висновків є 6. Усі вони ґрунтуються на матеріалах власних досліджень автора, є доведеними, відповідають завданням роботи, містять наукову новизну, мають суттєве теоретичне і практичне значення.

Практичні рекомендації (їх 3) конкретні, логічні, викладені у доступній для практичного лікаря формі.

В цілому дослідження проведено коректно. Мета роботи реалізована.

Результати власних досліджень автора опубліковані у фахових виданнях, рекомендованих Атестаційною колегією МОН України.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації.

Результати роботи висвітлені у 12 наукових працях, (5 одноосібно), з них 4 статі у виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у закордонному виданні, 7 - у матеріалах наукових форумів (конгреси, з'їзди, конференції). Зміст статей відповідає матеріалу дисертаційної роботи, в них повністю відображені результати дослідження. Апробація результатів дисертації відбулася на 7 наукових форумах різного рівня, в т. ч. міжнародних. Зміст автореферату повністю відповідає матеріалам дисертації.

9. Недоліки та зауваження до змісту дисертації та її оформлення.

При ознайомленні з роботою виявлені окремі недоліки та виникла необхідність зробити дисертанту певні зауваження.

1. У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» питання щодо порівняння отриманих результатів дисертантом з даними інших дослідників, сучасними міжнародними рекомендаціями та даними літератури могло бути викладене більш розлого з аналізом альтернативних наукових даних, щодо дискусії про значимість дослідження агрегації тромбоцитів у клінічній практиці. Доцільним було висловити думку автора про перспективи подальших досліджень, які відкриваються виконаною дисертаційною роботою.

2. В тексті роботи зустрічаються стилістичні огріхи, невдалі вислови, хоча загалом дисертація написана гарною українською мовою.

Проте, такі недоліки і зауваження не зменшують позитивного враження від роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

Запитання до дисертанта:

При ознайомленні з роботою виникло декілька запитань до дисертанта.

1. У науковій новизні роботи Ви говорите про те, що Ви вперше розробили концепцію підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з ГХ та супутньою ІХС, яка базується на результатах клінічного, генетичного та біохімічного дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу, на Вашу думку, які перспективи застосування такого підходу у повсякденній клінічній практиці?
2. Який механізм зниження чутливості до антитромбоцитарної терапії? Чи не мають на неї вплив інші групи медикаментів, які, як правило, приймають хворі на ГХ та ІХС згідно сучасних протоколів лікування?
3. Чи вивчали Ви залежність показників активності агрегації тромбоцитів від кількості тромбоцитів у крові пацієнтів?
4. Які, на Ваш погляд, перспективи подальших наукових досліджень відкриває Ваша дисертаційна робота?

Висновок.

Дисертаційна робота ЛЯХОЦЬКОЇ Ади Володимирівни «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням чутливості до антитромбоцитарної

терапії», яка виконана в Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця МОЗ України, м. Київ та подана до захисту до спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є завершеною науковою працею. Результати дисертації можна кваліфікувати як нове вирішення науково-прикладної задачі, якою є оптимізація діагностики та лікування хворих на гіпертонічну хворобу та супутню ішемічну хворобу серця на підставі вивчення особливостей функціональної активності тромбоцитів, ефективності антитромбоцитарного лікування з урахуванням генетичної схильності до тромботичних ускладнень, а також визначення їх прогностичного значення щодо розвитку серцево-судинних подій.

За методичним рівнем, глибиною вирішення поставлених завдань, науковою новизною та практичною значимістю, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій представлена дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а здобувач ЛЯХОЦЬКА Ада Володимирівна заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Завідувач наукового відділу
внутрішньої медицини
Державної наукової установи
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами,
доктор медичних наук, доцент,
Заслужений лікар України

А.М. Кравченко

