

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України, ректора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Дзяка Георгія Вікторовича на дисертаційну роботу Нетяженко Нонни Василівни «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність обраної теми та її зв'язок з науковими програмами.

Серцево-судинні захворювання в розвинутих країнах вже багато років залишаються головною причиною смерті осіб середнього та похилого віку. Останнім часом значна увага приділяється статевим відмінностями уражень серцево-судинної системи. Дані про меншу поширеність і більш сприятливий перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок були встановлені у відповідності із отриманими результатами Фрамінгемського дослідження у 1986 р. Однак, в ході подальших спостережень було виявлено, що значна кількість жінок мають атеросклеротичні зміни судин за відсутності клінічних проявів ІХС. У третини жінок, які раптово померли від ІХС, клінічні симптоми захворювання були відсутні. В середньому серцево-судинні захворювання у жінок розвиваються на 7-10 років старше, ніж у чоловіків, а смертність при цьому коливається в межах 50-55% серед чоловіків і 63% у жінок. Тому, цілком справедливо постає питання порівняльного аналізу перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) із розвитком його ускладнень серед пацієнтів обох статей із урахуванням часу та виду проведеної реперфузійної терапії.

Захворювання серця є провідною причиною смерті серед жінок незалежно від їх расової та етнічної приналежності. У жінок частіше зустрічаються надлишкова маса тіла, дисліпідемії, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та збільшується поширеність куріння. Стійкість серцево-судинної системи молодих жінок до розвитку ІХС частково пояснюється залежністю останньої від гормонального статусу. Значне зростання серцево-судинного ризику в

постменопаузі обумовлено комплексним впливом на організм цілого ряду зовнішніх і внутрішніх чинників, частина яких є немодифікованими. Менопауза може розглядатися, як чинник ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Гіпоестрогенія є пусковим фактором метаболічних порушень, що об'єднуються поняттям «постменопаузальний метаболічний синдром». Дискутабельним залишається питання щодо ролі знижених естрадіолу та прогестерону та їх медикаментозної корекції на стан серцево-судинної системи, не вивченим їх вплив на параметри судинно-тромбоцитарного гемостазу в період ранньої та пізньої постменопаузи.

На даний час жіночій статі, як специфічному чиннику ризику розвитку серцево-судинних захворювань, стали приділяти більшу увагу. Однак, не надають належного значення визначенню специфічних для жінок чинників ризику розвитку та несприятливого перебігу ІХС. Зокрема, враховуючи вагомий внесок в розвиток атеротромбозу зрушень тромбоцитарно-плазматичного гемостазу, вивчення та порівняльний аналіз його прокоагуляційних змін та підвищення функціональної активності тромбоцитів на тлі та без антиагрегантної терапії у чоловіків та жінок із різними формами ІХС дозволило б визначити гендер-специфічні критерії високого ризику ймовірних тромботичних ускладнень.

Численна кількість попередньо проведених досліджень довела, що мікроальбумінурія (МАУ) асоціюється із розвитком коронарного атеросклерозу і здатна відображати генералізовану ендотеліальну дисфункцію та є чинником ризику серцево-судинних захворювань. Відкритим залишається питання щодо впливу МАУ на зміни гемостазу. Порівняльна оцінка отриманих змін для пацієнтів на ГКС обох статей дозволила б встановити додаткові чинники ризику його несприятливого перебігу.

Таким чином, дисертаційна робота Нетяженко Н.В. присвячена вивченню гендерних особливостей перебігу ішемічної хвороби серця і механізмів її дестабілізації у жінок з оцінкою плазматично-тромбоцитарного гемостазу, ретроспективним і проспективним аналізом клініко-інструментальних даних, створенням прогностичних моделей ймовірних ускладнень в

постменопаузальний період та оптимізацією на їх основі антитромботичної терапії, є безумовно актуальною.

Дослідження виконане на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) в межах двох послідовних планових наукових тем кафедри - «Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця» (№ державної реєстрації 0114U001827) та «Функціональний стан міокарда лівого шлуночка, особливості когнітивної функції та гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом типу 2, (№ державної реєстрації 0111U005410), в яких дисертант виконувала фрагменти та була співвиконавцем зазначених тем.

Наукова новизна отриманих даних. Порівняльний аналіз перебігу ГКС серед пацієнтів обох статей в ході ретроспективного дослідження встановив зростання частоти ускладнень основного захворювання серед жіночої статі. Встановлено, що виконання механічної та медикаментозної реперфузії в термін більше 6 годин від початку симптомів у хворих на ГКС із елевацією сегмента ST супроводжується збільшення частоти рецидиву ІМ виключно серед жіночої статі.

Проведена оцінка тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із стабільними та гострими формами ІХС виявила пацієток високого ризику тромботичних ускладнень основного захворювання. За шкалами кардіоваскулярного ризику SCORE, TIMI, GRACE для ГКС без елевації сегмента ST та TIMI для ГКС із елевацією ST встановлені гендерні відмінності порушення агрегаційної активності та прокоагулянтних змін системи плазмового гемостазу із негативною перевагою жінок.

Встановлений несприятливий вплив постменопаузального періоду на стан тромбоцитарно-плазмового гемостазу із виявленими тромбофілічними змінами плазми крові та підвищеною функціональною активністю тромбоцитів. Доведено, що період ранньої постменопаузи (до 5 років) асоціюється із зростанням агрегаційної активності тромбоцитів та прокоагуляційними порушеннями системи плазмового гемостазу. Визначені гемокоагуляційні чинники ризику

розвитку несприятливих тромботичних ускладнень у жінок із ГКС. Встановлені порогові значення для сироваткового вмісту естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення у жінок в період постменопаузи, що негативно впливали на прогноз госпітального періоду ІМ із елевацією сегмента ST та підвищували залишкову реактивність тромбоцитів.

Встановлені критичні порогові значення для МАУ при збереженій швидкості нирок для хворих із ГКС, за яких зростає резидуальна агрегаційна активність тромбоцитів та ризик тромботичних подій. Встановлені параметри коагуляційного гемостазу, які асоціюються із розвитком фатальних та не фатальних серцево-судинних подій.

Практичне значення одержаних результатів. Доведена необхідність оцінки ступеню спонтанної та індукованої арахідоновою кислотою (АК) та аденозиндифосфатом агрегації тромбоцитів на тлі та без лікування антитромбоцитарними препаратами, а також параметрів основних ланок плазмового гемостазу у пацієнтів високого ризику за прогностичними моделями SCORE, TIMI та GRACE. Контроль параметрів плазмового гемостазу є доцільним при лікуванні ГКС антикоагулянтами, зокрема фондапаринуксом, серед пацієнток високого ризику.

Запропонований новий спосіб прогнозування розвитку ускладнень у жінок при гострих формах ішемічної хвороби серця, що включає проведення досліджень агрегаційної активності тромбоцитів в стані спокою та при додаванні АК та АДФ.

Представлений комплексний діагностичний підхід в діагностиці та визначенні пацієнтів жіночої статі високого ризику розвитку тромботичних ускладнень стабільних та гострих форм ІХС, що базується на аналізі результатів функціональної активності тромбоцитів в умовах спонтанної та індукованої агрегації та оцінки параметрів прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок коагуляційно-плазмового гемостазу.

Доведена можливість прогнозування перебігу ГКС із урахуванням наступних параметрів: естрадіол-прогестеронове співвідношення, вік старше 50

років, жіноча стать, паління, концентрація розчинних фібринмономерних комплексів, фібриногену, тривалості XIIa залежного фібринолізу, нормалізаційне співвідношення протеїну С та тривалість активованого частково тромбопластинового часу і тромбінового часу.

Отже, робота Нетяженко Н.В. згідно аналізу наукової новизни і практичного значення може бути визнана, як така, що є актуальною і може бути використана в наукових доробках та роботі медичних закладів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота побудована на достатній кількості спостережень – 866 пацієнтів без наявності ІХС, проте із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій за шкалою SCORE та з діагнозами стабільна стенокардія, ГКС із та без елевації сегмента ST, які були обстежені за допомогою ехокардіографії, велоергометрії з оцінкою ЕКГ, ангіографічного дослідження коронарних артерій. В ході проведеної роботи виконувалась оцінка агрегаційної активності тромбоцитів та параметрів коагуляційно-плазмовеого гемостазу, визначення МАУ, сироваткового вмісту естрадіолу та прогестерону імуноферментним методом. Отже методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в обстеженні - адекватною меті і задачам.

На основі побудованих електронних баз даних проведений математичний аналіз із застосуванням програмного забезпечення Excel (Microsoft Office 2010, США) та версії IBM SPSS Statistics 22, t-критерія Стюдента, критерія Манна-Уїтні, багатофакторного дисперсійного аналізу, критерії Пірсона, Фішера та коефіцієнт Спірмена. Показники виживання були оцінені за допомогою методу Каплана-Майєра, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. За обсягом і структурою відповідають вимогам Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння

вченого звання старшого наукового співробітника щодо дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора наук за фахом 14.01.11-кардіологія. Робота побудована за класичною схемою - вступ, огляд літератури, розділи клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень у 8 розділах, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 321 літературних найменувань (63 кирилицею та 258 латиницею).

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення.

Робота розпочинається зі вступу, в якому представлені актуальність вибраного наукового спрямування, доведений зв'язок з науковими програмами, планами, темами, мета і задачі проведеного дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, наведені етапи апробації проведеної роботи з вказівкою на наукові форуми, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури на достатній кількості проаналізованих робіт, як в Україні, так і поза її межами, висвітлює проблему поширеності хвороб системи кровообігу, оцінки гендерних розбіжностей розвитку та прогресуванні ІХС, особливості впливу жіночої статі на показники летальності, сучасного розуміння процесів згортання крові, впливу на окремі параметри гемостазу та точки прикладання антикоагулянтів, зміни в організмі жінки в період мено- та постменопаузи із деталізацією щодо метаболічних зрушень та змін в серцево-судинній системі при змінах відомих статевих гормонів, змін агрегаційної активності у пацієнтів із МАУ та збереженою функцією нирок, із патогенетичними механізмами її розвитку та впливом на гемостазіологічний стан плазми, особливості ендотеліальної дисфункції, клінічними особливостями перебігу ІХС, зокрема гострих її форм, можливостями об'єктивізації результатів досліджень. В широкому спектрі розглянуті методичні і наукові підходи до проведення тестів для оцінки стану судинно-тромбоцитарного гемостазу та визначені можливості корекції отриманих змін.

В розділі «Матеріали і методи дослідження» представлена клінічна

характеристика обстежених 866 хворих в розподілі досліджуваних діагнозів з відсутністю ІХС та наявністю стабільної стенокардії та ГКС із та без елевації сегмента ST, описані клінічні характеристики, представлений розподіл на групи, надані характеристики використаних методів згідно протоколу дослідження і формул, що використані в розрахунках результатів. Повноцінно, з описом власно виконаних методик і посиланнями на літературні джерела, представлені принципи проведення оцінки тромбоцитарного гемостазу, плазмового гемостазу, сироваткового вмісту естрадіолу та прогестерону, МАУ та математичних методів аналізу отриманих результатів.

Третій розділ власних результатів присвячений вивченню особливостей гендерних відмінностей перебігу ГКС із елевацією сегмента ST із оцінкою та детальним вивченням гендерної різниці чинників ризику, проявів основних симптомів, ефективності лікування, перебігу та ускладнень ГКС із елевацією сегмента ST. Дана частина роботи базувалась на ретроспективному аналізі 520 хворих, який дав можливість з'ясувати середній вік розвитку ІМ у жіночої статі, виявити особливості анатомічної будови та ступеню ураження атеросклерозом коронарних артерій, розвитку ускладнень впродовж періоду госпіталізації, локалізації та поширеності ІМ у жінок. Встановлене збільшення частоти ускладнень серед жіночої статі. Проведений порівняльний аналіз впливу реперфузійної терапії та часу її проведення на результати лікування пацієнтів обох статей із ГКС.

В розділі 4 проведена оцінка спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів з використанням АК, АДФ, колагену та адреналіну у пацієнтів з ризиком розвитку фатальних серцево-судинних «подій» та виявлені особливості агрегаційної активності тромбоцитів у осіб жіночої статі. Встановлено, що серед жінок групи високого ризику за шкалою SCORE, зростає тромбогенний потенціал із підвищенням активності коагуляційної ланки гемостазу на тлі виснаження природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, а також збільшується агрегаційна здатність тромбоцитів.

Порівнянню особливостей змін стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу на тлі прийому антитромбоцитарного лікування у жінок із хронічними формами ІХС впродовж постменопаузального періоду був присвячений розділ 5. Розподіл жінок із стабільною стенокардією на групи в залежності від тривалості менопаузи дозволив виявити протромботичні та прокоагулянтні зрушення судинно-тромбоцитарного гемостазу у період до 5 років постменопаузи на тлі антитромбоцитарної терапії АСК.

Визначення функціональної активності тромбоцитів та параметрів основних ланок плазмового гемостазу серед жінок із ГКС без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE, наведені в розділі 6, а пацієнтів із ГКС із елевацією сегмента ST, розподілених за шкалою TIMI, в розділі 7. Проведений аналіз дозволив виявити, що із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій зростають протромботичні та прокоагулянтні зміни. Встановлені додаткові коагуляційні чинники ризику несприятливого перебігу ГКС без елевації сегмента ST.

Зростання ризику летальності впродовж 30 днів при ГКС за шкалою TIMI асоціювалось із поглибленням гендерних відмінностей показників гемостазу, які найяскравіше проявлялись в групах високого та дуже високого ризику. Показники гемостазу у жінок на ГКС із елевацією сегмента ST свідчили про посилення гіперкоагуляційного зсуву, виражене зростання рівня маркерів тромбінемії та зниження рівня природних антикоагулянтів в порівнянні із чоловіками.

Встановлені порогові значення залишкової реактивності тромбоцитів при застосуванні, як АК та АДФ, для пацієнтів, яким був проведений тромболізис, значення яких асоціювались із зростанням частоти рецидивів ІМ та смерті.

Порівняльний аналіз впливу швидкості клубочкової фільтрації та мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів, параметри плазмового гемостазу та перебіг гострого коронарного синдрому із елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої та чоловічої статі був проведений в розділі 8. Встановлено, що МАУ у пацієнтів жіночої статі на ГКС супроводжується вираженими змінами в плазмовій системі гемостазу, яке характеризується

вкороченням тривалості активованого часткового тромбопластинового часу, тромбінового часу, збільшенням вмісту фібриногену, пригніченням антикоагулянтної та фібринолітичної активності. Доведено, що МАУ слід розглядати додатковим чинником ризику протромбогенних зсувів в плазмовій системі гемостазу. Активація згортуючої системи гемостазу у жінок із МАУ супроводжується виснаженням фібринолітичної активності та природних антикоагулянтів.

При визначенні критичних порогових меж швидкості клубочкової фільтрації для оцінки ймовірності розвитку основних несприятливих подій ІМ для чоловіків встановлені <32 мл/хв/1.73м² та <51 мл/хв/1.73м² для жінок. Несприятливий перебіг ІМ для пацієнтів жіночої статі прогнозується вже при незначно та помірно порушеній функції нирок, в той час як для чоловіків – при порушеній функції нирок тяжкого ступеню. ГКС із елевацією сегмента ST та МАУ супроводжується збільшенням агрегаційного потенціалу тромбоцитів у жінок в порівнянні із чоловіками із МАУ та жінками без МАУ.

Розділ 9 був присвячений аналізу визначень сироваткових рівнів статевих гормонів у жінок зі стабільною стенокардією напруги в періоді постменопаузи та взаємозв'язок зі змінами тромбоцитарної активності та систем коагуляційного гемостазу та прогностичній цінності знижених рівнів естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення у жінок із ГКС із елевацією сегмента ST. Зниження рівнів прогестерону та естрадіолу в сироватці крові супроводжувались вираженими протромбогенними змінами в системі судинно-тромбоцитарного гемостазу, що проявлялось збільшенням ступеню агрегації тромбоцитів в групах із найнижчими рівнями статевих гормонів при додаванні АК та АДФ. Прогноз клінічного перебігу ГКС із елевацією сегмента ST у жінок в ранньому постменопаузальному періоді, пов'язаний із концентрацією естрадіолу нижче 45,14 пг/мл та естрадіол-прогестероновим співвідношенням нижче 12,117 пг/нг.

Предиктори розвитку несприятливого перебігу та серцево-судинної смертності впродовж госпітального періоду гострого інфаркту міокарда серед пацієнтів жіночої статі визначені та детально описані в розділі 10. У пацієнтів

жіночої статі ризик розвитку комбінованої кінцевої точки зростав за наявності наступних зрушень показників коагуляційно-плазмового гемостазу: збільшення концентрації розчинних фібринмономерних комплексів більше 4×10 г/л, фібриногену >5 г/л, тривалості XIIa залежного фібринолізу >35 хв, зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалості активованого частково тромбінового часу <50 с і тромбінового часу <22 с. Найбільш впливовим параметром функціональної активності тромбоцитів виявились ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК $>3,3\%$ та АДФ $>4,1\%$. Несприятливим прогностичним чинником виявилась МАУ із альбумін-креатиніновим співвідношенням від 3 до 30 мг/моль.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» проведений підсумковий аналіз отриманих результатів в співставленні з літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації побудовані на отриманих дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, що дозволяє дійти до положення автентичності мети і задач дослідження та отриманих висновків. Отже, дисертація є завершеною самостійною роботою, зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. В межах виконання дисертаційної роботи матеріали відображені в 29 наукових публікаціях, з них 22 статті у рекомендованих фахових виданнях України, 11 статей входять до міжнародних наукометричних баз, 17- є одноосібними. Також автор має шість тез в матеріалах наукових форумів, чотири із яких в іноземному науковому виданні. Дисертантом отримано 1 деклараційний патент України на винахід.

Недоліки, зауваження і побажання. Під час рецензування дисертаційного дослідження визначені окремі огріхи та уточнення – в тому числі окремі стилістичні помилки, відсутність порівняльного аналізу стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу пацієнтів обох статей із стабільною стенокардією та ГКС без елевації сегмента ST, у дисертації представлено переважно закордонні літературні посилання, було б бажано приділити більшу увагу вітчизняним

публікаціям, що абсолютно не впливає на суть і інформативність представленої дисертаційної роботи.

До дисертанта виникли запитання:

1. Якою прогностичною шкалою автор вважає доцільним користуватися для стратифікації ризику жінок із ГКС без елевації сегмента ST –TIMI чи GRACE, враховуючи отримані результати зрушень тромбоцитарного плазмового гемостазу ?
2. Чим дисертант може пояснити збільшення агрегаційної здатності тромбоцитів у осіб без ІХС із різними чинниками ризику саме серед жінок?
3. Чому для вивчення предикторів несприятливого перебігу ІМ автором вивчалась залишкова реактивність тромбоцитів саме із арахідоновою кислотою та АДФ, а не іншими індукторами?

Висновок.

За актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем і якістю проведеного дослідження, що мають значне теоретичне і практичне значення, дисертаційна робота Нетяженко Н. В. «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є закінченим науковим дослідженням з новими науковими даними та містить вирішення науково-практичної проблеми кардіології – гендер-специфічні відмінності причин, основних патогенетичних механізмів та особливостей перебігу ішемічної хвороби серця у хворих із різноманітними її клінічними формами із їх уточненням серед жіночої статі, на основі комплексного вивчення клініко-анамнестичних даних, результатів інструментального і біохімічного методів дослідження, стану судинно-тромбоцитарного гемостазу із подальшим визначенням прогнозу та підходів до медикаментозної корекції отриманих змін.

Таким чином, дисертаційна робота за актуальністю, методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю й обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах, відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11», а здобувач Нетяженко Н.В. заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Ректор, завідувач кафедри внутрішньої
медицини № 3 Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»
академік НАМН України, доктор
медичних наук, професор



Г.В. Дзяк

