ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Приходько В.Ю.

на дисертаційну роботу НЕТЯЖЕНКО НОННИ ВАСИЛІВНИ «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми.

Актуальність даної теми пов'язана із наступними факторами: швидке постаріння населення України, збільшення відносної кількості людей старшого віку, яким притаманні серцево-судинні захворювання; невелика тривалість життя українців, що багато в чому зумовлене ранньою смертністю від серцево-судинних захворювань; відносно раннє настання менопаузи у українських жінок відносно європейських (48 років проти 51), неприхильність українок до менопаузальної гормональної терапії. Все це ставить перед кардіологами завдання по вивченню особливостей різних ланок гемостазу у жінок в пери менопаузі та менопаузі і розробки профілактичних стратегій.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими програмами.

Дисертаційна робота була виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця згідно плану науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 і є часткою загальних тем кафедри «Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця» (№0114U001827) та «Функціональний стан міокарда лівого шлуночка, особливості когнітивної функції та гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом типу 2 (№ 0111U005410), а здобувач була співвиконавцем вказаних тем.

Наукова новизна отриманих даних.

Автором вперше показано, що серед госпіталізованих з діагнозом ГКС жінок частіше зустрічаються ускладнені форми захворювання – більше частота фібриляції передсердь, шлуночкових екстрасистол високих градацій, ранньої післяінфарктної стенокардії і кардіогенного шоку порівняно із чоловіками. Також показано, що ефективність тромболізису суттєво залежить від часу його виконання саме у жінок. Це розвінчує міф про більш легкий перебіг ІХС у жінок і скеровує думку лікаря на більш ретельну профілактику гострих її ускладнень.

Автором вперше ретельно досліджений стан тромбоцитарного гемостазу (спонтанна і індукована агрегація тромбоцитів) і показано, що більша активність тромбоцитарної ланки спостерігається саме у жінок. Це стосується також і плазмового гемостазу.

Новим і цікавим фактом є і зростання агрегаційної активності тромбоцитів в період ранньої (до 5 років) менопаузи порівняно із більш пізніми періодами. Це робить жінку більш вразливою і може сприяти зростанню кількості коронарних і церебральних ускладнень в досить молодому віці.

Доведений зв'язок зменшення рівня естрадіолу і функціональної активності тромбоцитів та ризику кардіоваскулярних ускладнень у жінок з інфарктом міокарда. Це може бути значним підґрунтям для рекомендації по призначенню менопаузальної гормональної терапії.

Практичне значення одержаних результатів.

Відповідно до отриманих даних важливо визначати стан тромбоцитарного гемостазу жінкам з різним рівнем ризику серцево-судинних подій. На підставі цього можуть бути розроблені клінічні

рекомендації про призначення антитромбоцитарної терапії в якості первинної профілактики жінкам в пери менопаузі.

Особливо важливим є факт необхідності дослідження стану плазмового гемостазу у жінок з інфарктом міокарда, які знаходяться в періоді ранньої менопаузи. До того ж зменшення рівня естрадіолу і естроген-прогестеронового співвідношення слід розцінювати як маркер можливих несприятливих подій. В подальшому на підставі цих даних можна буде розробляти схеми лікування із залученням менопаузальної гормональної терапії і удосконаленням антитромботичної терапії.

Те, що рання менопауза асоціюється із збільшенням активності тромбоцитів, свідчить про її значимість як пре диктора серцево-судинних подій у відносно молодих жінок (53-55 років). На рівні первинної ланки охорони здоров'я слід приділяти більше уваги таким жінкам і проводити їм диспансерне спостереження не тільки для раннього виявлення онкопатології, а і з точки зору профілактики серцево-судинних ускладнень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Робота побудована на достатній кількості спостережень. Було обстежено 866 хворих. Ретроспективна частина включала 520 (211 жінок і 309 чоловіків) хворих на інфаркт міокарда з елевацією ST. Проспективна частина включала 346 хворих, з яких 92 осіб із ризиком розвитку ІХС, 40 осіб з хронічними формами ІХС, 65 хворих із ГКС без елевації сегмента ST, 152 хворих з ГКС з елевацією ST. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Застосовувалися сучасні методи дослідження, які включали клінічне спостереження, визначення рівня ризику за шкалами, ЕКГ, ЕХО-КГ, біохімічне дослідження крові, визначення агрегації тромбоцитів на лазерному аналізаторі агрегації, визначення показників плазмового гемостазу, дослідження наявності альбумінурії за допомогою діагностичних

стрічок, визначення рівня естрадіолу і прогестерону. Автором застосовані сучасні методи статистичної обробки матеріалу.

Отже методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в обстеженні адекватною меті і задачам. Це дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

Дисертаційна робота Нетяженко Нонни Василівни виконано згідно з загальноприйнятим планом і складається із наступних розділів: вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, восьми розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та список літератури, який містить 321 літературних джерел, із яких 63 кирилицею та 258- латиницею. Робота проілюстрована 65 таблицями та 45 рисунками. Всі розділи викладені логічно, коректно, відповідають поставленим меті та задачам. Текст викладений українською мовою. Дисертаційна робота та автореферат Нетяженко Н.В. заслуговує на позитивну оцінку.

В огляді літератури повністю розкрита актуальність піднятої проблеми, проаналізований матеріал, наявний в закордонних і вітчизняних джерелах.

В розділі 2 описані матеріали і методи, дизайн роботи (її ретроспективної і проспективної частини).

В розділі 3 відображені результати ретроспективного порівняльного аналізу перебігу гострих форм ГКС у чоловіків і жінок. Показано, що у жінок перебіг хвороби пов'язаний із більшою частотою пароксизмів фібриляції передсердь, ранньої післяінфарктної стенокардії, шлуночкових екстрасистол високих градацій, набряку легень і кардіогенного шоку. Показано, що проведення реперфузійної терапії після 6 годин у жінок асоціювалося із збільшенням частоти ускладнень порівняно із чоловіками. Таким чином,

доведено, що жінки мають більш несприятливий перебіг ГКС незважаючи на оптимальну терапію.

В розділі 4 показано, що жінки без ІХС, але з різним рівнем ризику її розвитку порівняно із відповідною групою чоловіків мають підвищену агрегацій ну здатність тромбоцитів. При цьому тромбоцити у жінок мали більшу реактивність не тільки при спонтанній, але й при індукованій агрегації. Показано, що саме гіперреактивність тромбоцитарної ланки гемостазу може сприяти збільшенню ризику подій у жінок. Подібні зсуви були показані і відносно активності коагуляційної ланки гемостазу.

У розділі 5 показано, що у жінок з хронічною ІХС з ранньою менопаузою спостерігаються більш суттєві зміни системи гемостазу, ніж на більш пізніх етапах. Це дозволяє виділити жінок з ранньою менопаузою в групу ризику ймовірних тромботичних ускладнень. При цьому виразність прокоагулянтних змін була пов'язана із зниженням рівня естрадіолу і естрадіол-прогестеронове співвідношення (ЕПС). Саме ЕПС продемонструвало високу негативну залежність з індукованою агрегацією тромбоцитів.

У розділі 6 показано, що у жінок з ГКС без ST порушення гемостазу (тромбоцитарного і плазмового) асоціюються із збільшенням ризику ускладнень ГКС. При цьому гіперкоагуляційний стан виявляється на тлі лікування фондапаринуксом натрію та еноксапарином натрію. За даними багатофакторного регресійного аналізу визначені межові значення показників системи гемостазу, при яких суттєво зростає ризик смерті, ІМ та стенокардії.

У розділі 7 проаналізовані дані хворих з ГКС з ST, і показано, що жінкам порівняно із чоловіками притаманне більш значне порушення тромбоцитарного і плазмового гемостазу. Це асоціювалося із зростанням числа ускладнень ГКС у жінок.

У розділі 8 показаний зв'язок зменшення ШКФ і наявності альбумінурії із гіперкоагуляційними зсувами і ускладненнями госпітального періоду.

У розділі 9 показано, що при ГКС з ST на виживання пацієнток впливав вміст естрадіолу, який можна вважати чутливим і специфічним маркером

високого ризику ускладнень. Зниження рівня естрадіолу менше 45,14 пг/мл асоціювалося із значними тромбогенними змінами.

У розділі 10 було зроблене прогнозування розвитку несприятливого перебігу впродовж госпітального періоду ІМ у жінок на підставі раніше досліджених показників. Побудовані діаграми із відношенням шансів.

В роботі представлені 14 висновків, які повністю відповідають поставленим завданням і меті дослідження і 6 практичних рекомендацій.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових праць, з яких 22 статті у наукових спеціалізованих виданнях, які внесені до переліку наукових фахових видань України. Серед робіт: 11 входять до міжнародних наукометричних баз, 6 тез, опублікованих в збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів, 1 деклараційний патент України на винахід. Основні положення дисертації повністю висвітлені в опублікованих матеріалах.

Недоліки, зауваження і побажання.

Суттєвих зауважень немає. Стилістичні недоліки не принижують значення роботи.

До дисертанта виникли запитання:

1. Чому у жінок, незважаючи на більш виразні порушення гемостазу, тривалість життя більше?
2. Які зміни систему гемостазу можуть спостерігатися у жінок із збереженим рівнем естрогену і зниженим рівнем прогестерону (в перименопаузі)?

3. Який ймовірний зв'язок між зменшенням ШКФ і протромботичними змінами системи гемостазу?

Висновки щодо відповідності дисертаційної роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертаційна робота Нетяженко Нонни Василівни «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція», виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця і подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія вирішує важливу проблему сучасної кардіології – розширює уявлення про порушення тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок і доводить зв'язок означених порушень із розвитком ІХС, несприятливим перебігом гострих коронарних синдромів, підкреслює роль порушення гормонального статусу (зменшення рівня естрадіолу) у протромбогенних зсувах.

Дисертаційна робота 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 дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук.

Професор кафедри терапії і геріатрії
НМАПО імені П.Л.Шупика,
д.мед.н., професор Приходько В.Ю.

Приходько В.Ю.