

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАМН України, завідувача відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» Пархоменка Олександра Миколайовича 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 ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ полягає у тому, що, незважаючи на впровадження у клінічну практику лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) сучасних інтервенційних та медикаментозних стратегій, результати цих втручань у жінок мають гірші результати, ніж у чоловіків. Це може бути наслідком фізіологічних відмінностей жіночого організму, що створює особливі умови перебігу хвороби, відповіді на медикаментозні та не медикаментозні втручання. Доведено, що після настання менопаузи, частота серцево-судинних захворювань у жінок значно збільшується. В цей період у жінок спостерігається підвищення рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зниження ліпопротеїдів високої щільності, які сприяють підвищеному ризику розвитку субклінічних форм коронарного атеросклерозу. Враховуючи безсимптомність більшості гострих коронарних «подій», які щорічно призводять до смерті близько двох третин жінок із ІХС, необхідно зосередитись на виявленні ІХС ще на етапі її початкової прогресії та пошуку заходів, які можуть передбачити можливі майбутні ускладнення захворювання.

Більшість жінок, які помирають від інфаркту міокарда (ІМ) або загострення ІХС (гострого коронарного синдрому - ГКС) не відповідають традиційним критеріям ризику за шкалою SCORE. Тому, альтернативний підхід для ідентифікації жінок, які мають більш високий ризик через «асимптомну» ІХС або

субклінічний атеросклероз, може призвести до зменшення ймовірності розвитку їх майбутніх ускладнень.

Тому дослідження стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із гострими та хронічними формами ІХС із детальним вивченням отриманих змін на тлі сучасної антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії із урахуванням періоду постменопаузи та його тривалістю, а також пошук можливих причин несприятливого прогнозу ІХС серед жінок, є актуальним завданням сучасної кардіології. Вирішення цієї проблеми може стимулювати подальші дослідження з пошуку індивідуалізованих стратегій лікування у хворих на ІХС.

Робота на здобуття наукового ступеня виконувалась в рамках наступних тем 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»; «Функціональний стан міокарда лівого шлуночка, особливості когнітивної функції та гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом типу 2». Державний реєстраційний номер 0114U001827 і 0111U005410, відповідно. Пошукач був співвиконавцем вказаних науково-дослідних тем кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця.

ОБГРУНТОВАНІСТЬ ТА ДОСТОВІРНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ Проведена робота базується на сучасному, високому методичному рівні. Так, в дослідженні обстежено велику кількість хворих - 866 пацієнтів обох статей із їх подальшим розподілом на ретро- та проспективну частину роботи. Методи дослідження, які використані в роботі, мають сучасний рівень, відповідають поставленим задачам дослідження. Для аналізу отриманих результатів були використані адекватні методи статистичної обробки даних, що робить результати роботи і її висновки достовірними.

Висновки конкретизовані, що дозволяє сформулювати практичні рекомендації. Враховуючи на сучасні методи обстеження, якісну статистичну обробку, достовірність та обґрунтованість результатів не підлягає сумніву.

Матеріали дисертації на здобуття ступеня кандидата медичних наук Нетяженко Н.В. не були використані при написанні дисертаційної роботи «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція».

НАУКОВА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ На основі проведеного клінічного дослідження пошукачем виявлений зв'язок несприятливого перебігу ГКС із жіночою статтю, незалежно від вибору та часу проведеного реперфузійного лікування.

У жінок із стабільними та гострими формами ІХС вперше виявлений кореляційний зв'язок отриманих протромбогенних зрушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу із тривалістю періоду пост менопаузи, рівнем естрадіолу, прогестерону та естрадіол/прогестеронового співвідношення.

Вперше виявлені критичні порогові значення рівнів сироваткового вмісту естрадіолу та визначений показник співвідношення статевих гормонів щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій впродовж госпітального періоду ІМ із підйомом сегмента ST серед пацієнок постменопаузального періоду.

Встановлено зростання агрегаційної активності тромбоцитів із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій за прогностичними шкалами для ГКС із та без елевації сегмента ST. Визначені зміни були більш вираженими серед пацієнтів жіночої статі, ніж у чоловічої.

Автором встановлені характеристики протромбогенних змін коагуляційного гемостазу на тлі рекомендованої терапії антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами у жінок, що може дозволити проведення адекватної індивідуалізованої антитромботичної терапії у випадках резистентності до стандартизованого лікування.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ Значення роботи Нетяженко Нонни Василівни полягає в тому, що для виділення пацієнтів високого ризику основних тромботичних ускладнень ІХС, зокрема ГКС, слід проводити вивчення резидуальної активності тромбоцитів із використанням двох індукторів їх агрегації - арахідонової кислоти та аденозиндифосфата на тлі прийому

антитромботичної терапії. Рекомендовано здійснювати контроль за ефективністю антикоагулянтної терапії у жінок із ГКС високого ризику за шкалами ТІМІ та GRACE із визначенням параметрів плазмового гемостазу для прогнозування ускладнень основного захворювання.

ОБ'ЄМ ТА СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ НЕТЯЖЕНКО Н. В. Робота викладена на 389 сторінках та має класичну структуру. Дисертація традиційно складається з наступних розділів: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, власні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Результати власних досліджень викладені у восьми розділах. Список використаних літературних джерел складається із 321 джерела. Текст ілюстрований таблицями та рисунками.

У вступі дисертаційної роботи дисертант висвітлює стан проблеми, формулює мету, завдання, методи дослідження, відображає наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, обґрунтовує необхідність проведення дослідження.

Огляд літератури відображає основні напрямки досліджень, що стосуються даної проблеми, висвітлено маловивчені аспекти проблеми та необхідність їх подальшого вивчення. Даний розділ відображає розуміння автором, як теоретичних так і практичних питань, що вивчаються.

В наступному розділі роботи детально представлена характеристика пацієнтів, принципи формування груп, обрані методи обстеження, методи статистичної обробки отриманих даних.

В розділі 3 роботи дисертант за даними ретроспективного аналізу спостережень за перебігом ГКС серед жінок та його порівнянням із чоловіками приводить його результати - зв'язок із часом та видом обраного лікування, станом ураження атеросклерозом коронарних артерій, часом госпіталізації від появи основних симптомів.

У розділі 4 роботи серед жінок із високим ризиком за шкалою SCORE представлені знайдені гендерні відмінності агрегаційної активності тромбоцитів

та результатів оцінки всіх ланок системи гемостазу без лікування антитромботичними препаратами .

У розділі 5 дисертації розглянуто вплив тривалості постменопаузи та вмісту статевих гормонів на зміни функціональної активності тромбоцитів та прокоагуляційних змін системи плазмового гемостазу.

У розділах 6 та 7 роботи проведений аналіз отриманих ^{даних} результатів дослідження гемостазу у жінок та чоловіків із ГКС із та без елевації сегмента ST. Розподіл пацієнтів здійснювався згідно прогностичних шкал ризику.

Оцінка функції нирок із збереженою швидкістю клубочкової фільтрації та збільшенням вмісту альбумін-креатинінового співвідношення та їх вплив серед хворих із ГКС на стан тромбоцитарно-плазмового гемостазу відображені в розділі 8, а в розділі 9 - проведений аналіз впливу статевих гормонів та їх співвідношення.

Оцінка прогностичних чинників несприятливого перебігу ІХС серед жінок, а саме у хворих на ГКС, із урахуванням результатів досліджень, описаних в попередніх розділах, детально викладені в розділі 10.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

ПОВНОТА ПУБЛІКАЦІЙ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Основні положення дисертації, висвітлені в опублікованих матеріалах, були представлені на конгресах та наукових конференціях. За темою дисертації надруковано 29 наукових праць, які в повній мірі відображають проведені дослідження та отримані результати. Із зазначеного переліку опублікованих робіт 22 статті розміщені у спеціалізованих наукових виданнях, 6 тез доповідей - у збірниках матеріалів конференцій. Також за матеріалами роботи отримано 1 патент України на винахід. Результати дослідження впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О. О. Богомольця, роботу спеціалізованих лікувально-профілактичних установ міста Києва.

НЕДОЛІКИ ТА ЗАУВАЖЕННЯ РОБОТИ

Розглянута робота не має суттєвих недоліків, проте перевантажена таблицями, які ускладнюють сприйняття матеріалу і які можливо перенести у додаток.

В цілому дисертаційна робота заслуговує на позитивну оцінку. Зауваження, що виникли у результаті обговорення роботи, не є принциповими і не зменшують її теоретичної та практичної цінності.

В плані наукової дискусії хотілось би почути відповіді на такі запитання:

1. З якою метою автор проводила ретроспективний аналіз перебігу ГКС у хворих чоловіків і жінок, тоді як тендерна різниця у розвитку ускладнень була раніше доведена у різних дослідженнях?
2. На тлі антитромботичної терапії у жінок критерієм ризику майбутніх ускладнень були результати індукції тромбоцитів арахідоновою кислотою > 3,3%. Як вони різнилися від показників протромбогенної активації у чоловіків?
3. У дисертаційній роботі у якості антитромбоцитарних агентів використовували ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) та клопідогрель. Чи вважає автор, опираючись на результати роботи, що у жінок з високим тромботичним ризиком більш буде доцільно застосовувати замість клопідогреля препарати з більшим антитромбоцитарним потенціалом – тікагрелор або прасугрел?
4. Чи є у автора теоретичне обґрунтування висновку, що на тлі застосування у жінок фондапаринукса є необхідність у додатковій оцінці параметрів гемостаза, тоді як препарати – антагоністи активованого X фактору не потребують лабораторного контролю?

ВИСНОВОК

Представлена дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція» є закінченим дослідженням із новими науковими даними.

В ході дисертаційного дослідження Нетяженко Н.В. доведений взаємозв'язок високої агрегаційної здатності тромбоцитів та прокоагуляційних

змін системи гемостазу із розвитком тромботичних ускладнень ІМ, визначена роль фізіологічного дефіциту естрадіолу та прогестерону в постменопаузальному періоді щодо виникнення тромбофілічного стану плазми крові, визначені предиктори, асоційовані із несприятливим перебігом гострих форм ІХС серед жінок. Результати цієї роботи дозволяють оптимізувати профілактичні заходи для пацієнтів жіночої статі із діагнозом ІХС та високим ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій. З метою прогностичної оцінки ризиків атеротромбозу доведена доцільність визначення функціональної активності тромбоцитів та параметрів коагуляційного гемостазу у жінок із високим ризиком серцево-судинних подій та при стабільних і гострих формах ІХС.

Дисертація «Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція» є кваліфікованою науковою працею і відповідає вимогам, що висуваються до докторських дисертацій в «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а здобувач Нетяженко Нонна Василівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11-кардіологія.

Завідувач відділу реанімації та
інтенсивної терапії Державної установи
«Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України
доктор медичних наук, професор

О.М. Пархоменко

