

ВІДГУК

офіційного опонента д. мед. н., професора Коваль Олени Акіндинівни на дисертаційну роботу Матузок Ольги Едуардівни «Клінічні та прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія», представлену 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 МОЗ України

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), залишаються провідним чинником захворюваності, інвалідизації і смертності населення як в Україні, так і за її межами. Найбільш прогностично та соціально важливим проявом ІХС є гострий коронарний синдром (ГКС) з елевацією сегменту ST. Згідно до сучасних уявлень, основним патогенетичним механізмом ГКС з елевацією сегменту ST є атеротромбоз. Відповідно, основа лікування – це відновлення прохідності інфаркт-залежної коронарної артерії (КА) та запобігання формування патологічних кіл подальшого прогресування АС процесу. Загибель міокарда в зоні інфаркту відбувається протягом перших годин захворювання, тому швидкість і повнота відновлення коронарного кровотоку має визначний вплив на прогноз. Завдяки увазі, що приділяється цьому захворюванню, на теперішній час досягнуті значні успіхи в його лікуванні, в першу чергу, завдяки широкому впровадженню методів відновлення коронарного кровотоку. Загально визнаним пріоритетним способом лікування ГКС з елевацією сегмента ST є первинне черезшкірне втручання (ЧКВ). Необхідність швидкого (до 120 хвилин) транспортування хворого до висококваліфікованого центру з можливістю цілодобового проведення ангіографії та стентування КА обмежує доступність первинного ЧКВ для певної частки хворих. В цьому випадку в нагоді може стати так звана фармако-івазивна стратегія: проведення тромболітичної терапії (ТЛТ), яка дозволяє відновити прохідність КА у кожного другого хворого, припинити загибель кардіоміоцитів в зоні інфаркту і таким чином покращити прогноз.

На перебіг ІМ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST впливають чинники спадковості, дані анамнезу - перенесені захворювання і фактори ризику, особливості перебігу та лікування ІМ. Причому відомо, що навіть за умови відновлення прохідності ураженої епікардіальної КА кровопостачання на мікросудинному рівні може не відновитись, що призводить до погіршення прогнозу. Серед патогенетичних факторів, які сприяють зниженню перфузії міокарду після ТЛТ, важливе значення має ендотеліальна дисфункція, оскільки під впливом лікувальних заходів вона може стійко покращитись, важливим є вивчення генетичних чинників та факторів зовнішнього середовища, які визначають функцію ендотелію, та її лабораторних маркерів, які пов'язані з прогнозом. Комплексне їх вивчення, пошук можливості прогнозування впливу на найближчий та віддалений період у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST після проведеної ТЛТ є важливим завданням сучасної кардіології.

Враховуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Матузок О. Е. актуальна, своєчасна і доцільна.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційне дослідження Матузок О. Е. виконане як фрагмент планових тем науково-дослідних робіт кафедри кардіології та функціональної діагностики ХМАПО: «Атеросклероз як системне захворювання, фактори, які впливають на клінічний перебіг та прогноз» (№ державної реєстрації 0108U003076), терміни виконання 2008-2013 рр., та «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (№ державної реєстрації 0115U000141), терміни виконання 2015-2019 рр. В рамках виконання зазначених тем автор провела підбір, обстеження хворих на ГКС з елевацією сегменту ST і спостереження за ними в динаміці.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Шляхом комплексного дослідження та аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних даних автором отримано нову наукову

інформацію відносно додаткових патогенетично значущих чинників, пов'язаних з результатами ТЛГ, прогнозом захворювання в гострому періоді та протягом 1 року спостереження, зокрема ризиком розвитку післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Продемонстрований зв'язок порушення функції ендотелію, інтенсивності гострої запальної реакції та рівня глікемії у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST з подальшим прогнозом хворих. Встановлена асоціація ефективності ТЛГ з рівнем асиметричного диметиларгініну (АДМА), лейкоцитозу, вчСРБ, методом ROC аналізу встановлені прогностичні рівні вказаних лабораторних показників. Вперше показана асоціація об'ємів ЛШ у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST в гострому періоді захворювання з рівнем АДМА і алельним станом T-786C поліморфізма гена eNOS. Вивчений комплекс чинників несприятливого перебігу віддаленого періоду ІМ, зокрема тих, що сприяли розвитку післяінфарктного ремоделювання ЛШ. Тобто автором вперше показаний зворотній прогностичний вплив рівня судинної дисфункції на функціональний стан міокарда, його існування та не тільки патогенетичне, але й клінічне значення.

Наведені дані свідчать про наукову новизну представленої роботи.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Автором проведений аналіз особливостей клінічного перебігу гострого та віддаленого періода ІМ, структурно-функціонального стану серця, рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції (АДМА) та запалення (вчСРБ, лейкоцитоз периферичної крові) у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST.

Практична спрямованість представленого дослідження полягає в тому, що в ході дослідження були виявлені та проаналізовані чинники несприятливого перебігу ІМ, як пов'язані з міокардом *per se*, так і індивідуальним фоном (ФРБ рівень запалення та інш.) судинної відповіді. Це дозволяє додатково і в інший обґрунтований спосіб виявити хворих з високим ризиком ускладнень, які потребують більш активного нагляду та "агресивного" лікування.

Результати дослідження були впроваджені в клінічну практику лікувальних установ (Інститута серця МОЗ України, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру, Сумського обласного кардіологічного диспансеру, кардіологічних відділень Харківської міської лікарні №8, Сумської клінічної міської лікарні №1, терапевтичного відділення Лебединської центральної районної лікарні ім. лікаря К. О. Зільберника) та у навчальний процес кафедр вищих медичних навчальних закладів України (кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету і кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти), що підтверджується наданими актами впровадження.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Представлені матеріали (текст дисертації та автореферату, копії публікацій) свідчать, що дисертант самостійно обґрунтувала доцільність дослідження, сформулювала його мету і завдання, виконала літературний пошук за обраною темою, здійснила набір, обстеження і спостереження за хворими, виконала аналіз отриманих даних статистичними методами і співставлення власних результатів з сучасними вітчизняними та зарубіжними науковими даними, сформулювала висновки та практичні рекомендації, підготувала до друку публікації за результатами дослідження, оформила дисертаційну роботу.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Зміст дисертації достатньо відображений в наукових публікаціях. Були опубліковані 6 статей в медичних фахових виданнях, з них 1 у виданні, що внесене до наукометричних баз, 1 одноосібна стаття), 2 тези, 3 доповіді на наукових конференціях, в тому числі 1 англійською мовою. Опубліковані роботи цілком відображають зміст виконаного дослідження, всі основні

положення, висновки та практичні рекомендації. Автореферат повністю відображає зміст роботи і відповідає чинним вимогам МОН України.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертація викладена українською мовою, написана зручно для сприйняття, основні результати роботи викладені зрозуміло та конкретно, структура відповідає сучасним вимогам. Назва дисертації в узагальненій формі повністю відображає її зміст. Роботу викладено на 205 сторінках, ілюстровано 30 таблицями та 20 рисунками. Текст складається з анотації, викладеної українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (252 джерела), додатків.

У вступі логічно та послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена його мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок здобувача та наведена інформація щодо проведення апробації роботи.

Огляд літератури детально висвітлює поточний стан досліджуваної теми та аспекти, що вивчені недостатньо, та обґрунтовує доцільність проведення дослідження.

У **розділі матеріалів і методів** дослідження наведений дизайн дослідження, критерії включення та виключення, клінічна характеристика обстежених хворих, а також описані використані в роботі методи. Використані методи в цілому відповідають меті і завданням роботи. Обсяг спостережень достатній (207 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST). Аналіз отриманих даних виконано з використанням адекватних статистичних методів.

Третій розділ присвячено вивченню повсякденної практики проведення ТЛТ і впливу на перебіг гострого періоду захворювання на основі ретроспективного аналізу архівних історій хвороби. Проведений детальний аналіз призначень з урахуванням доз і часу використання окремих препаратів

як на догоспітальному етапі, так і в стаціонарі, порівняння результатів лікування між ретроспективною та проспективною групами.

У четвертому розділі проведений аналіз зв'язку генетичного чинника, T-786C поліморфізма гена ендотеліальної NO синтази, з клінічними даними і перебігом ремоделювання ЛШ в гострому періоді ІМ. Був встановлений розподіл генотипів досліджуваного гена в обстеженій групі хворих, зв'язок наявності С алеля з наявністю в анамнезі пацієнтів таких захворювань як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, незалежний зв'язок присутності С алеля з більшими об'ємами ЛШ в гострому періоді ІМ. Викладені результати дослідження рівня маркера ендотеліальної дисфункції, АДМА. Показані його прямі кореляційні зв'язки з рівнем маркерів метаболічного стресу (вчСРБ, глікемії). Вищий рівень АДМА був асоційований з чинниками несприятливого перебігу захворювання (більш пізнім виконанням ТЛТ та її неефективністю, вищою ЧСС), а також більшими об'ємами ЛШ і меншою ФВ. Досліджений зв'язок активації запалення (за рівнем вчСРБ та кількістю лейкоцитів периферичної крові) з неефективністю ТЛТ і більшими розмірами ЛШ.

У п'ятому розділі наведений аналіз чинників найближчого та віддаленого прогнозу – ефективності ТЛТ, формування патологічного зубця Q, а також розвитку ускладнень і післяінфарктного ремоделювання ЛШ протягом 1 року, виділені предиктори несприятливого перебігу.

У шостому розділі проводиться аналіз і обговорення власних результатів, їх співставлення з результатами робіт вітчизняних та закордонних дослідників, висловлена точка зору автора. Результати інтерпретовані і узагальнені в повному обсязі.

Виходячи з отриманих результатів, автором сформульовано **7 висновків** та **3 практичні рекомендації**. Висновки обґрунтовано витікають з результатів дослідження і відповідають меті і завданням дослідження. Практичні рекомендації мають конкретне застосування в клінічній практиці. Ілюстративний матеріал (таблиці, рисунки) використаний в достатній мірі.

Отже, дисертацію Матузок О. Е. можна вважати завершеною науковою роботою. Вона виконана особисто дисертантом і оформлена відповідно до чинних вимог. Автореферат відповідає змісту основного тексту.

Але попри загальну науково-практичну цінність роботи потрібно відмітити низку зауважень щодо її змісту.

Щодо логічності і послідовності викладання вони складаються із смислових та суто технічних:

1. Оскільки автор детально вивчав формування і розповсюдженість патологічного зубця Q, то матеріалах та методах з цього приводу доцільно було б додати класичне ЕКГ-картування за Braunwald. Це саме стосується можливого використання аналізу стандартних коагуляційних тестів щодо наукового вивчення ефективності тромболітичної терапії і доведення значущості нових додаткових факторів ризику, що їх запропонувала дисертантка.

2. Є деякі зауваження щодо формулювання практичної рекомендації №1. Оскільки рекомендація скеровувати всіх хворих негайно на ЧКВ є на сьогодні обов'язковою для виконання, то важливо, на мій погляд, було б висвітлити лише запропоновані автором додаткові критерії оцінки хворих, які мають вагомий ризик низької ефективності ТЛТ та гіршого загального прогнозу.

3. В роботі є поодинокі стилістичні помилки (с.29, 32,118).

В процесі розгляду роботи виникли деякі запитання, на які хотілося б отримати відповідь дисертанта:

1. Як саме Ви пропонуєте враховувати розроблені Вами додаткові фактори у спостереженні за пацієнтами, у який вони будуть виявлені?

2. Як пов'язані, на Вашу думку, активна запальна відповідь, рівень АДМА та ефективність реваскуляризації ТЛТ, якими патогенетичними механізмами?

Але, незважаючи на недоліки роботи та зауваження, які не є принциповими, можливо цілком обґрунтовано зробити наступний висновок.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота аспіранта кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему: «Клінічні та прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій на основі детального вивчення отримано нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну, важливу для сучасної кардіології наукову задачу - поліпшення вивчення прогнозу хворих на ГКС з елевацією сегменту ST з урахуванням додаткового негативного впливу активної гострої запальної відповіді, генетичної схильності на сукупне ушкодження міокарда та судин з розвитком прогностично значущої ендотеліальної дисфункції. Актуальність теми, обсяг та науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Матузок О. Е. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів №656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року, № 567 від 27 липня 2016 року) відносно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри внутрішньої медицини 3
ДЗ «Дніпропетровської медичної
академії МОЗ України»
доктор медичних наук, професор

Коваль О. А.

Підпис

ЗАСВІДЧУЮ

ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

« 29 » жовтня 2018 р.

Генеральний секретар,
Г. М. Ч., доктор
Олеся Н. М.