

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора О.Й. Жарінова на дисертаційну роботу Котелюх Марії Юріївни «Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед причин інвалідизації та смертності населення від захворювань системи кровообігу у розвинутих країнах. Пошук шляхів вдосконалення діагностики та стратифікації ризику в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), у тому числі з супутнім цукровим діабетом (ЦД), протягом тривалого часу залишається однією з актуальних проблем внутрішньої медицини.

Сучасні епідеміологічні дослідження виявили тісний взаємозв'язок між ЦД і виникненням серцево-судинних захворювань. Наявність супутнього ЦД 2-го типу асоціюється з погіршенням клінічного перебігу та підвищенням ризику смерті у хворих на ГІМ. У зазначеній категорії пацієнтів формується дисбаланс в системі екстрацелюлярного матриксу. З огляду на це, привертає увагу вивчення сучасних біомаркерів, таких як матриксна металопротеїназа-13 (ММП-13), тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4), тенасцин С.

Відомо, що ММП-13 (колагеназа 3) бере участь у деградації колагенів I, III, IV, IX, X, XIV та фібронектину. Натомість, мРНК ТІМП-4 експресується на високому рівні в серці та відіграє важливу роль у ремоделюванні міокарда. Зацікавленість викликає також тенасцин С, що пригнічує адгезію моноцитів до фібронектину. Він має дві субодиниці, а саме фібронектин-поєднуючий та синдекан-поєднуючий домени. Вважається, що антиадгезивні функції здійснюють різні домени білку. В експериментальних дослідженнях доведено, що тенасцин С локалізується в

місцях коронарного рестенозу чи шунтування коронарних артерій, інфаркту міокарда, кардіоміопатії і коронарної кальцифікації клапанів. Тенасцин С регулює секрецію матриксних металопротеїназ: матриксну металопротеїназу - 9, матриксну металопротеїназу - 14 та інші.

На особливу увагу заслуговує вивчення змін показників міжклітинного матриксу у хворих на ГІМ за наявності супутніх метаболічних порушень. Зокрема, в рецензованій науковій роботі досліджено зв'язок між показниками екстрацелюлярного матриксу (ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С) для визначення їх патогенетичної та прогностичної ролі у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу.

Такий напрямок наукових досліджень можна вважати перспективним і актуальним. Автором чітко сформульована мета роботи - підвищення ефективності діагностики та лікування ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу на основі з'ясування активації ММП-13 та ТІМП-4, оцінювання прогностичної цінності тенасцину С щодо перебігу ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до тематики науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні, імунозапальні фактори й анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровому діабеті 2-го типу в рамках кардіоренального континууму» (№ держреєстрації 0114U003389; 2014-2016 рр.).

Оцінка змісту, оформлення роботи та її завершеності. Структура та зміст дисертації відповідають меті та завданням дослідження. Основний зміст дисертації викладено на 186 сторінках друкованого тексту. Робота містить вступ, 8 розділів (у тому числі огляд літератури, опис матеріалу і методів досліджень, 5 розділів результатів, їх аналіз та узагальнення), висновки і рекомендації щодо практичного використання отриманих результатів, список використаних джерел (208 найменувань, із них 110 –

іноземною мовою), додатки. Роботу ілюстровано 21 таблицею та 24 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. Анотація містить основні положення виконаної роботи. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення такого дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх наукова значущість і практична спрямованість.

Літературний огляд, який складається з трьох підрозділів, містить аналіз літературних джерел з вивчення змін вуглеводного, ліпідного обмінів і рівнів показників міжклітинного матриксу: ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. Крім того, у розділі визначені особливості лікування пацієнтів з ГІМ за наявності супутнього ЦД 2-го типу.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» автор дослідження висвітлює клінічні, інструментальні та лабораторні методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. У роботі використано сучасний арсенал методів дослідження, у тому числі рекомендовані Європейським кардіологічним товариством шкали ризику GRACE, TIMI, SYNTAX. Чітко визначені критерії не включення пацієнтів у дослідження, переважно – з огляду на супутню патологію, яка могла вплинути на досліджувані лабораторні показники. Лікування пацієнтів, у тому числі в аспекті здійснення коронарографії та реваскуляризаційних втручань, базувалося на сучасних стандартах.

У розділах 3-7 власних спостережень дисертантом на фактичному матеріалі доведено, що у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу має місце значне підвищення рівнів ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С на 1-2 добу порівняно з хворими без ЦД 2-го типу; відзначено можливість їх використання у моделі прогнозу розвитку серцево-судинних ускладнень, а також проаналізовано більш позитивний вплив терапії із залученням черезшкірного коронарного втручання порівняно з його відсутністю.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, в яких відображені матеріали цих розділів.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» Котелюх М. Ю. узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Дисертація написана грамотно, літературною українською мовою легко. Ілюстрації і таблиці доречно і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття. Автореферат дисертації повністю узгоджується з текстом дисертаційної роботи і оформлений згідно з існуючими вимогами.

Загалом, рецензована дисертація є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення показників міжклітинного матриксу: ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С. Теоретично і практично обґрунтована доцільність їх визначення задля прогнозування виникнення ускладнень в гострий та віддалений періоди після перенесеного інфаркту міокарда.

Сформульовані автором положення можна кваліфікувати як нове вирішення актуального завдання оптимізації діагностики й лікування хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів. На основі системного підходу отримано нові наукові дані стосовно стану компонентів екстрацелюлярного матриксу при гострому інфаркті міокарда у хворих із цукровим діабетом 2-го типу через переважання активності матриксної металопротеїнази – 13 як маркера деградації колагену. Доведено роль тенасцину С як маркера прогнозування ускладненого розвитком гострої лівошлуночкової недостатності перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Вдосконалено оцінювання ризику кардіоваскулярної смертності з урахуванням динаміки рівня глюкози крові,

матричної металопротеїнази – 13, тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 та віку хворого в умовах проведеного перкутанного втручання зі стентуванням у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. Показано, що застосування перкутанного втручання у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу спричиняло зниження маркера деградації колагену матричної металопротеїнази – 13 в умовах зростання антагоністичних ефектів тканинного інгібітора металопротеїнази – 4 і тенасцину С. Визначено, що лікування хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу без залучення перкутанного втручання асоціюється з виснаженням активності тенасцину С. Проаналізовано рівні матричної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопротеїнази – 4 як предикторів летальності у хворих з Q-позитивним гострим інфарктом міокарда за наявності цукрового діабету 2-го типу.

Вдосконалено визначення ризику прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка завдяки оцінюванню тенасцинемії та її динаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.

Наукова новизна роботи підтверджується отриманими автором двома патентами України на корисну модель: «Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу за вмістом тенасцину С» і «Спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу».

Загалом, здійснене дослідження суттєво доповнює існуючі теоретичні уявлення щодо ролі компонентів екстрацелюлярного матриксу у післяінфарктному ремоделюванні серця у хворих на ГІМ із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дозволили впровадити в практику спосіб прогнозування гострої лівошлуночкової недостатності, який сприяє оптимізації прогнозу та диференціації лікування у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий

діабет 2-го типу і відрізняється тим, що оцінює динаміку тенасцину С, зниження якої менш ніж на 1,77 нг/мл є значущим предиктором ускладненого перебігу інфаркту міокарда протягом гострого періоду захворювання.

Визначення рівня тенасцину С < 15 нг/мл дає змогу прогнозувати прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.

Запропонований алгоритм прогнозування зниження фракції викиду < 40% упродовж двотижневого терміну спостереження за допомогою визначення предикторної цінності тенасцину С, креатиніну сироватки, діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла дозволяє оптимізувати прогноз у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. За результатами роботи видано інформаційний лист МОЗ України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна. Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертації Котелюх М.Ю. базуються на оригінальних наукових даних. Вони підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка здійснила обстеження 110 хворих на ГІМ, серед яких було 70 хворих із супутнім ЦД 2-го типу.

Реалізуючи мету і завдання дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С методом імуноферментного аналізу, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру; ехокардіографічне дослідження усім хворих, яких було включено до дослідження. Проспективне спостереження з оцінкою перебігу хвороби та визначенням кінцевих точок дослідження (смерті, виникнення систолічної дисфункції міокарда і гострої лівошлуночкової недостатності) тривало протягом трьох місяців.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми Statistica 6,0 з залученням методів кореляційного та регресійного аналізу, оцінкою відношення шансів для вивчених показників та побудовою прогностичних моделей, оцінкою їх інформативності.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на достатньо науково-методичному рівні, оскільки її положення науково обґрунтовані й достовірні.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. За темою дисертації опубліковано 30 наукових праць, серед яких: 6 одноосібних статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації результатів досліджень (5 статей – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття в іноземному журналі), 1 стаття – у співавторстві, 23 тези – у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо логіки викладення, об'єму, структури та оформлення тексту.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Результати роботи отримали практичне впровадження у ряді лікувальних закладів системи НАМН України, Харкова та інших регіонів України. Вони використовуються при підготовці лікарів-інтернів на кафедрі, де виконувалась дисертація. Загалом, результати роботи можуть використовуватись у повсякденній діяльності кардіологів, терапевтів та ендокринологів, які переважно займаються лікуванням пацієнтів з ГІМ та супутнього цукрового діабету. Сформульовані положення доцільно впроваджувати також у педагогічний процес на відповідних кафедрах післядипломного навчання лікарів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

При рецензуванні дисертаційної роботи та автореферату принципових зауважень щодо ідеології та методології дослідження не виникло. Не виникає сумніву наукова кваліфікація, власний досвід, ерудиція автора щодо різних аспектів досліджуваної проблеми, вміння аналізувати літературні дані, визначати пріоритетні напрямки наукового пошуку та узагальнювати власний матеріал. Для загальної позитивної оцінки роботи важливо, що здобувач оприлюднила матеріали роботи в значній кількості публікацій у наукометричних виданнях та на багатьох наукових форумах, отримала патенти та опублікувала інформаційний лист.

Водночас деякі аспекти дисертаційної роботи повинні бути уточнені і/або можуть бути предметом наукової дискусії під час офіційного захисту:

1. У розділі «Матеріал і методи дослідження» чітко не вказана кількість кінцевих точок дослідження, зокрема, випадків смерті. При рецензуванні роботи це ускладнює можливість оцінки здійсненого автором аналізу предикторів виживання.
2. У цьому ж розділі чітко не визначено терміни виникнення випадків гострої лівошлуночкової недостатності, а також оцінки систолічної дисфункції лівого шлуночка, які також розглядалися в якості кінцевих точок дослідження – це потрібно уточнити.
3. Не зрозуміло, з якою метою в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q використовували шкалу GRACE.
4. Якщо автор оцінює ризик формування гострої лівошлуночкової недостатності і зниження фракції викиду лівого шлуночка протягом періоду спостереження (а не в першу добу інфаркту), у цьому випадку вихідна серцева недостатність повинна бути критерієм не включення пацієнтів у дослідження, а в критеріях включення потрібно вказати допустимий вихідний рівень фракції викиду. В іншому випадку можна говорити лише про фактори, асоційовані з наявністю гемодинамічних порушень – це також потрібно уточнити.

5. Очевидно, потрібно уточнити практичну рекомендацію 3 – судячи з тексту дисертації, там йдеться про динаміку, а не абсолютне значення тенасцину С. Натомість, пороговий рівень тенасцину С зазначений у практичній рекомендації 1.
6. У кількох випадках автор у висновках на підставі регресійного аналізу оцінює причинно-наслідкові зв'язки між дослідженими показниками, що не є коректним.
7. Певним обмеженням інтерпретації отриманих даних можуть бути відмінності лікування, зокрема, щодо використання та термінів здійснення реваскуляризаційних втручань. Чи вплинула реваскуляризація на динаміку досліджених показників?
8. В авторефераті та тексті дисертації у розділі «Матеріал і методи» міститься поділ пацієнтів на 4 групи залежно від застосованого методу реваскуляризації. Втім, результати лікування щодо частоти виникнення кінцевих точок спостереження у цих групах не наведені – це необхідно уточнити.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Котелюх Марії Юріївни на тему: «Роль матриксних металопротеїнази і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено патогенетичне значення показників міжклітинного матриксу матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, а також можливість їх використання у складі моделей прогнозу розвитку несприятливих кардіоваскулярних ускладнень.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення.

Дисертація оформлена відповідно до існуючих вимог та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації допомоги пацієнтам при гострому інфаркті міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертація Котелюх М.Ю. «Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та внесеними змінами, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

завідувач кафедри функціональної діагностики

Національної медичної академії післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



О. Й. Жарінов

О. Й. Жарінов
10.17.18