

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора Кравчуна Павла Григоровича

на дисертаційну роботу Вишневської Ірини Русланівни за темою:  
«Прогностична роль нового стрес-індукованого маркера ростового фактора диференціювання 15 у стратифікації ризику ускладнень гострого коронарного синдрому», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія

### **Актуальність обраної теми.**

Представлена на рецензію робота присвячена одній з актуальних проблем кардіології, а саме, гострому коронарному синдрому (ГКС). Аналіз опублікованих в літературі даних вказує на високу частоту летального випадку від даної патології, не дивлячись на сучасні методи лікування.

Відомо, що багато супутніх станів, таких як гостре зниження функції нирок, наявність цукрового діабету, ускладнює перебіг гострого коронарного синдрому. Вірогідно проблема полягає в недосконалих методах стратифікації ризику розвитку ускладнень ГКС. Проведення своєчасної і високоточної стратифікації ризику дозволяє з точно виділити хворих високого ризику. Є багато різноманітних шкал, які успішно використовують з цією метою, але досі не має уніфікованої стратифікаційної шкали, доступної та в одночас, що володіє значною прогностичною силою.

Поява нових високочутливих біомаркерів, які відображають більш тонкі патогенетичні аспекти ГКС, відкриває можливості їх використання в якості прогностичних показників. При співставленні декількох біомаркерів, які відображають різноманітні процеси в організмі, був досягнений найбільш точний прогноз перебігу захворювання та його ускладнень. Комбінація маркера ураження кардіоміоцитів – тропоніну, показника системного запалення – С-

реактивного протеїна і показника наявності та вираженості серцевої недостатності – мозкового натрійуретичного пептиду виявився більш точним провісником ускладнень перебігу ГКС. Тобто важливе місце в стратифікації ризику розвитку ускладнень кардіальних подій віддано біомаркерам.

Запропонованим автором біомаркером є ростовий фактор диференціювання-15 (РФД-15), що являє собою макрофаг-інгібуючий цитокін-1, він відноситься до надсемеїству білків трансформуючого фактора росту  $\beta$ . У літературі відзначено, що підвищення рівня РФД-15 у серці свідчить про наявність оксидативного стресу, цитокінового запалення.

Вже доведено, що РФД-15 є незалежним предиктором смерті та інших серцево-судинних ускладнень у хворих на гострий коронарний синдром. Відомо, що підвищений рівень РФД-15 пов'язаний з такими станами, як цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, хронічна серцева недостатність. Також підвищений рівень цього біомаркеру був асоційован з високим рівнем N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (НТ-про МНП), який вже широко впроваджено у клінічну практику як маркера дисфункції лівого шлуночка.

Сьогодні активно вивчається роль РФД-15 у різноманітних ускладненнях гострого коронарного синдрому. Активно вивчається роль РФД-15 у формуванні саме гострого ураження нирок на фоні ГКС, тому що саме цей стан значно погіршує прогноз захворювання.

З огляду на вищенаведене, дисертаційну роботу І.Р. Вишневіської, яка присвячена пошуку найбільш інформативних прогностичних критеріїв несприятливого перебігу гострого коронарного синдрому на основі дослідження рівню біомаркеру стресу та запалення РФД-15 та визначення його ролі у виникненні ускладнень можна вважати своєчасною і актуальною.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи відділу гострого інфаркту міокарда ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» на тему «Вивчення нових біомаркерів для підвищення точності прогнозу та визначення тактики лікування гострого коронарного синдрому»

(№ державної реєстрації 0111Г0011257, термін виконання 2011-2013 рр).  
Здобувач є співвиконавцем теми.

### **Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів і висновків, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Вишневської І.Р. є науковим дослідженням, спрямованим на підвищення ефективності діагностики ускладнень гострого коронарного синдрому на основі вивчення рівнів маркеру РФД-15. Для досягнення мети автором було обстежено 140 хворих на ГКС. Встановлення діагнозу і розподіл хворих на клінічні групи проводилися відповідно до сучасних класифікацій. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для отримання достовірно статистичних результатів. У роботі використані сучасні, високоінформативні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження, які є обґрунтованими та відповідають світовим дослідженням. Обробка фактичних даних виконана з використанням сучасних статистичних методів.

Отримані результати проаналізовано та зіставлено з сучасними даними вітчизняних та світових фахових видань. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням. Викладені в дисертаційній роботі результати є достовірними. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень. Матеріал дисертації викладено чітко та послідовно.

Високий рівень дослідження підтверджено представленими автором відомостями щодо апробації результатів на зарубіжних та вітчизняних наукових конгресах і конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я, наукових установ. Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як в науково-дослідних роботах, так і в загальній лікарській практиці.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У роботі продемонстровано зв'язок рівня біомаркера РФД-15 у пацієнтів з

ГКС у поєднанні з ЦД 2-го типу, що свідчить про наявні адаптаційні механізми, спрямовані на зменшення зони пошкодження міокарда та прискорення процесів загоєння міокарда лівого шлуночка.

Встановлено роль РФД-15 в прогнозі розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів протягом 6 місяців після ГКС, який при рівні понад 2561,8 пг/мл свідчив про гіршу виживаність цієї когорти хворих.

Розроблено модель стратифікації ризику ускладнень ГКС, що дозволяє оптимізувати прогноз у хворих із ГКС.

Доведено, що РФД-15 тісно асоціюється з нирковою функцією та при рівні понад 2200 пг/мл виявляє предикторні властивості у відношенні розвитку гострого ниркового пошкодження.

Виявлено, що при рівні РФД-15 понад 2508,41 пг/мл має місце прогресування функціонального класу хронічної серцевої недостатності протягом року після ГКС.

Визначено, що РФД-15 володіє високою предикторною чутливістю у ранньому періоді гострого коронарного синдрому щодо гострого пошкодження нирок.

Доведено діагностичну цінність РФД-15, визначеного в перші 24 години від появи симптомів ГКС, у прогнозуванні прогресування хронічної серцевої недостатності.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель.

#### **Практична значимість роботи.**

Визначення РФД-15 в сукупності з NT-про BNP у пацієнтів з ГКС сприяло оптимізації діагностичної стратегії щодо розвитку ускладнень, що призвело до підвищення виживаності пацієнтів.

Встановлені предикторні властивості РФД-15 дозволяють лікарям закладів практичної медицини покращити прогнозування розвитку несприятливих подій у хворих з ГКС, що сприяє розробці персоніфікованого підходу лікування цієї когорти хворих.

Використання рівнів РФД-15 та мозкового натрійуретичного пептида паралельно із проведенням аналізу ризиків з використанням шкали GRACE підвищують точність прогнозу виникнення ускладнень у хворих з гострим коронарним синдромом.

Доцільно визначення сироваткового рівня маркера РФД-15 у першу добу гострого коронарного синдрому, що дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров'я ідентифікувати пацієнтів високого ризику виникнення пошкодження нирок з метою своєчасного запобігання розвитку цього стану.

Результати дослідження впроваджені в роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Тернопільської обласної клінічної лікарні, Львівської обласної клінічної лікарні, Луцької міської клінічної лікарні, Черкаської обласної клінічної лікарні, Житомирської обласної клінічної лікарні, Хмельницької обласної лікарні, комунального закладу «Чернігівська обласна лікарня», комунального закладу «Львівський обласний диспансер радіаційного захисту населення».

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукову роботу, серед яких 9 статей, з них 5 у фахових виданнях, затверджених МОН України, 3 зарубіжних (2 - моноавторство), 1 – в інших виданнях, 21 теза у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференції та симпозіумів, серед яких 17 зарубіжних публікацій. Одержано 1 патент України на корисну модель. Публікації досить повно висвітлюють основні положення дисертаційної роботи. Зміст автореферату відображує основні положення дисертації. У ньому достатньо докладно поданий зміст дисертації: виконаний об'єм досліджень, їх результати; обговорення даних, що свідчить про здібність автора до критичного аналізу та узагальнення результатів дослідження.

### **Оцінка змісту і оформлення роботи.**

Дисертаційна робота викладена на 127 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 147 джерел, з яких 125 - латиницею, кирилицею - 22. Робота проілюстрована 32 таблицями та містить 37 рисунків. Дисертація за змістом, логікою викладу і оформленням не викликає зауважень.

Вступ роботи присвячено розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, де повністю обґрунтована доцільність проведення дослідження, що формулює мету і завдання дисертаційної роботи, а саме, удосконалення методів стратифікації ризику ускладнень ГКС на підставі вивчення рівнів маркеру РФД-15. У вступі розкрито новизну і практичне значення результатів, описано особистий вклад здобувача.

Огляд літератури присвячено аналізу сучасних даних щодо впливу різноманітних ускладнень, які впливають на перебіг гострого коронарного синдрому, сучасних аспектів стратифікації ризику розвитку ускладнень гострого коронарного синдрому та ролі біомаркерів.

В розділі "Матеріали і методи дослідження" представлена клінічна характеристика обстежених хворих, описані методи клінічного обстеження та лабораторних досліджень. Методи відповідають сучасному науковому рівню, інформативні, адекватні поставленій меті та завданням дисертаційного дослідження.

Результати власних даних наведені у III, IV, V та VI розділах. В III розділі представлено результати дослідження, щодо ролі РФД-15 у прогнозуванні несприятливого перебігу.

Доведено, що рівень біомаркеру достовірно вищий у хворих, що досягли первинної кінцевої точки. На основі цих даних було побудовано модель прогнозування ризику летального випадку з урахуванням рівню РФД-15. В IV розділі описані результати дослідження щодо можливості біомаркеру РФД-15 прогнозувати прогресування ХСН через 1 рік після події, було побудоване

рівняння логістичної регресії, яке високоточно прогнозує зниження толерантності до фізичного навантаження.

В розділі V описано взаємозв'язок між рівнем РФД-15 та хворими з цукровим діабетом, що підтверджує можливість біомаркеру виділяти хворих високого ризику, що говорить у значном ураженні міокарду лівого шлуночка у цих хворих у порівнянні з хворими помірною та низького ризику.

В розділі VI описано роль РФД-15 у прогнозуванні гострого ниркового ураження, як ускладнення гострого коронарного синдрому. Біомаркер РФД-15 є незалежним предиктором гострого пошкодження нирок. З метою підвищення специфічності побудовано модель стратифікації ризику формування пошкодження нирок при гострому коронарному синдромі.

У розділі «Обговорення результатів» отримані результати співставлені зі сучасними літературними даними та проаналізовані в світлі сучасних наукових уявлень стосовно ролі нового біомаркеру у прогнозі різного роду ускладнень ГКС.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням дисертаційної роботи. Вони обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення.

На підставі проведених досліджень розроблені практичні рекомендації щодо своєчасного та точного виділення хворих високого ризику формування ускладнень.

Дисертація написана грамотно, гарною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречі і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

Отже, аналіз представленої дисертації виявив, що дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень; обґрунтованість вибору груп спостереження та порівняння; сучасні біохімічні та інструментальні методи

дослідження, які дозволили отримати дані, вірогідність яких доведена достатнім статистичним аналізом отриманих показників; вирішені поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробив завершені висновки, що підкреслюють всі її основні положення.

У процесі вивчення роботи принципівих недоліків не виявлено. У розділі «Матеріали та методи дослідження» занадто детально описана клінічна характеристика хворих. Деякі таблиці доцільно об'єднати, що забезпечить їх більшу інформативність та легке сприйняття.

Проте, наведені зауваження не зменшують важливого теоретичного та практичного значення дисертації для науки та медицини.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на такі питання:

1. Враховуючи патогенетичні механізми продукції РФД-15 у відповідь на ішемію/пошкодження кардіоміоцитів, чи вивчали Ви кореляційні зв'язки РФД-15 з рівнем тропоніну І? Якщо так, які результати Ви отримали?

2. Один з розділів Вашої роботи був присвячений аналізу рівнів РФД-15 у хворих з гострим коронарним синдромом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Чим, на Вашу думку, зумовлений достовірно більш високий рівень РФД-15 у хворих із порушенням вуглеводного обміну порівняно із хворими без ЦД 2-го типу?

3. Як Ви можете пояснити з позиції патогенезу роль РФД-15 в якості раннього маркера пошкодження нирок?

## **Заклучення**

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Вишневської Ірини Русланівни «Прогностична роль нового стрес-індукованого маркера ростового фактору диференціювання 15 у стратифікації ризику ускладнень гострого коронарного синдрому», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною



роботою, в якій визначено прогностичне значення ростового фактора диференціювання – 15 щодо розвитку гострого коронарного синдрому.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуального медичного питання – визначення ролі гуморальних факторів в прогнозуванні розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому. Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при такій розповсюдженій патології, якою є гострий коронарний синдром.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 14.01.11 – кардіологія, вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор Вишневська Ірина Русланівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

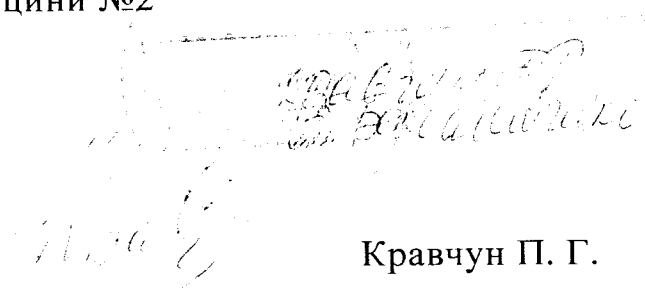
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

і клінічної імунології та алергології

Харківського національного

медичного університету,

д. мед.н., професор



Кравчун П. Г.