

## ВІДГУК

завідувача кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України професора, доктора медичних наук Ніконова Вадима Володимировича 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», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія

**Актуальність теми дисертаційної роботи, її зв'язок з державними та науковими програмами.**

Дисертаційна робота Вишневської І.Р. присвячена вирішенню актуального питання кардіології, а саме, невирішеним питанням своєчасної та повної стратифікації ризику ускладнень гострому коронарному синдрому (ГКС).

Актуальність теми роботи обумовлена тим, що ГКС є основною причиною смерті у хворих на ішемічну хворобу серця. В Україні смертність від інфаркту міокарда (ІМ) становить 19 на 100 тисяч випадків. Внутрішньолікарняна летальність у хворих на гострий ІМ з підйомом сегмента ST (ГІМП ST) і ГІМ без підйому сегмента ST (ГІМБ ST) склала 4,6% і 4,3%, відповідно. Вже через 12 місяців смертність досягла 9,0% для ГІМП ST та 11,6% ГІМБ ST. У реєстрі GRACE, загальна смертність протягом 5 років у хворих, що перенесли ГІМП ST складала 22% та 26% у хворих на ГІМБ ST/нестабільну стенокардію (НС). Виділення хворих високого ризику ускладнень ГКС має не лише демографічне значення, а й економічне підґрунтя, адже хворі з ускладненим ІМ потребують пролонгації госпіталізації та тривалого реабілітаційного періоду. Відомо, що хворі на ГКС мають низьку ускладнень, які пов'язані зі зниженням працездатності інших органів в гострій ситуації, таким станом є гостре ниркове пошкодження. Особливо це пов'язано з сучасними методами діагностики та лікування – коронароангіографією та стентуванням, що потребує введення контрастної речовини і може призвести до розвитку контраст-індукованої нефропатії. Відомо, що пацієнти з гострою нирковою дисфункцією мають значно більший ризик несприятливого виходу ніж хворі без гострого ниркового пошкодження.

В основі зниження несприятливих подій у хворих на ГКС лежить рання стратифікація ризику. Відомо, що сучасний підхід до стратифікації хворих передбачає розподіл хворих за ступенем ризику. Стратифікація ризику повинна бути швидкою та високоточною, у зв'язку з тим, що рішення щодо тактики лікування повинно бути прийнято негайно.

Представлена робота присвячена саме цій проблемі - стратифікації ризику виникнення несприятливих подій у хворих на ГКС. Існують стратифікаційні шкали, котрі с успіхом застосовують у повсякденній практиці, але ці шкали мають недоліки. Вдосконалення шкал стратифікації є пріоритетним. Важливе місце у стратифікації ризику належить біомаркерам. Багато біомаркерів було проаналізовано

з метою підвищення проностичної можливості шкал, однак досі питання з визначенням конкретного біомаркери не визначено.

Здобувачем запропоновано біомаркер ростовий фактор диференціювання 15 (РФД-15), що відноситься до макрофаг - інгібуючих цитокінів - 1, до надсімейству білків трансформуючого фактора росту  $\beta$ .

РФД-15 підвищується у відповідь на загальний стрес, запалення, яке спричинено прозапальними цитокінами, розвиток ішемії/реперфузії, при перевантаженні тиском, при розвитку серцевої недостатності, а також здійснює ендогенну протекцію повторних ішемій - індукованих апоптозом кардіоміоцитів.

Біомаркер РФД-15 вивчається з різних сторін стартифікації ризику і вже доведено його роль у прогнозуванні несприятливих подій (смерть від усіх причин) у пацієнтів після ГКС. Підтверджено взаємозв'язок між рівнем РФД-15 та хронічного захворювання нирок, проведено декілька досліджень щодо місця РФД-15 у передбаченні гострого пошкодження нирок.

Все вищенаведене акцентує увагу на гостроті проблеми та обумовлює актуальність проведеного дослідження. Тому тема дисертаційної роботи Вишневської І.Р., є, безперечно, актуальною та спрямована на оптимізацію стратифікації ризику ускладнень ГКС.

Робота виконана здобувачем відповідно до основного плану науково-дослідної роботи ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харкова відділу гострого інфаркту міокарда і є фрагментом колективної роботи «Вивчення нових біомаркерів для підвищення точності прогнозу та визначення тактики лікування гострого коронарного синдрому» (номер державної реєстрації 0111Г0011257, шифр 02/11 у 2011-2013 рр). Здобувач є співвиконавцем теми.

### **Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації.**

Дисертаційну роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій відповідає вимогам ДАК МОН України, зокрема, ґрунтується на достатній кількості клінічного матеріалу - даних комплексного обстеження 140 хворих на ГКС. Автор проаналізувала дані об'єктивного та лабораторного обстеження, що включало: аналіз скарг, анамнез, об'єктивні дані, біохімічне дослідження крові, імуноферментний аналіз вмісту РФД-15 та НТ-проМНП. Застосовані методи дослідження повною мірою відповідають сучасним вимогам світової медичної науки і практики та адекватні поставленим задачам. Переконливі результати статистичної обробки з використанням адекватних методів обумовили високу достовірність отриманих даних, на основі яких автор обґрунтувала положення, висновки та практичні рекомендації. Вірогідність результатів підтверджується також первинною документацією, перевіреною на етапах попередньої експертизи роботи. Результати, які отримала автор, проаналізовані згідно останнім даним фахової вітчизняної і зарубіжної літератури. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та

практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Автором представлені відомості про апробацію отриманих результатів на зарубіжних та вітчизняних наукових конгресах і конференціях, впровадження в практику закладів охорони здоров'я, наукових установ, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень виконаного дослідження.

### **Наукова новизна та практичне значення результатів дослідження**

Здобувачем підтверджена прогностична значимість біомаркера РФД-15 в розвитку несприятливих подій, як в госпітальному періоді, так і протягом 6 місяців після перенесеного ГКС. Вперше розроблена багатофакторна прогностична модель стратифікації ризику ускладнень ГКС, в якій використання біомаркеру РФД-15 у поєднанні з іншими даними достовірно підвищує чутливість та специфічність прогнозу.

Вперше встановлено, що підвищений рівень біомаркеру РФД-15 є предиктором гострого ниркового пошкодження в ранньому періоді ГКС. Визначено критичний рівень біомаркеру в першу добу захворювання, при якому підтверджена найбільш висока вірогідність розвитку гострого ниркового пошкодження. Розроблена оригінальна мультифакторна модель прогнозування розвитку гострого ниркового пошкодження, основним показником в якій використовувався рівень РФД-15. Такий підхід дозволяє найбільш точно ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком пошкодження нирок при ГКС.

Встановлено взаємозв'язок між рівнем РФД-15 та наявністю цукрового діабету 2 типу у хворих ГКС.

Отримані нові наукові дані, які підтверджують взаємозв'язок між рівнем РФД-15 в першу добу ГКС та прогресуванням ХСН у віддаленому періоді. Розроблено рівняння логістичної регресії з використанням показників рівню РФД-15, яке значно підвищує точність прогнозу перебігу ХСН у хворих через 12 місяців після перенесеного ГКС.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним державним патентом України на корисну модель.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукову працю: 9 статей, з них 5 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, зарубіжних – 3 (2 одноосібно у журналах, що цитуються в РІНЦ та мають International Scientific Indexing), 1 – в інших виданнях. Одержано 1 державний патент України на корисну модель; 21 працю у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів, серед яких 17 зарубіжних публікацій. Публікації досить повно висвітлюють основні положення дисертаційної роботи. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, ідентичні тим, які наведені в дисертаційній роботі. Робота відображає всі основні положення дисертації.

## Структура і обсяг дисертації

Дисертаційну роботу викладено на 127 сторінках друкованого тексту, що складається зі вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій.

**Вступ** роботи присвячено актуальності вибраного наукового напрямку, де повністю обґрунтована доцільність проведення дослідження, що формує мету і завдання дисертаційної роботи, а саме, удосконалення методів стратифікації ризику ускладнень ГКС на підставі вивчення рівнів біомаркеру РФД-15. Відображено наукову новизну та практичне значення роботи.

**Огляд літератури** присвячено аналізу сучасних даних щодо стратифікації ризику ускладнень ГКС, стосовно шкал, які застосовують сьогодні та місці біомаркерів у передбаченні настання несприятливих подій.

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

**Результати власних даних наведені у III, IV, V та VI розділах.**

В III розділі представлені результати дослідження, щодо ролі рівня РФД-15 у прогнозуванні настання несприятливого виходу ГКС. Підтверджено, що рівень біомаркеру достовірно вищий у хворих, що досягли первинної кінцевої точки. На основі цих даних побудовано багатофакторну модель прогнозування ризику настання летального виходу протягом 6 місяців після ГКС. В IV розділі описані результати дослідження щодо ролі біомаркеру РФД-15 у передбаченні прогресування ХСН за 12 місяців, було побудоване рівняння логістичної регресії, яке високоточно прогнозує зниження толерантності до фізичного навантаження (ФК II-IV). В розділі V описано взаємозв'язок між рівнем РФД-15 та цукровим діабетом, що підтверджує можливість біомаркеру виділяти хворих високого ризику. В розділі VI описано місце РФД-15 у прогнозуванні гострого ниркового ураження, як ускладнення раннього періоду гострого коронарного синдрому. Високий рівень біомаркера РФД-15 є незалежним предиктором гострого пошкодження нирок. З метою підвищення специфічності та чутливості побудовано модель стратифікації ризику формування пошкодження нирок при гострому коронарному синдромі. У розділі «Обговорення результатів» отримані результати співставленні 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.

**Список літератури містить 147 джерел, з яких 125 - латиницею, 22- кирилицею. Робота проілюстрована 32 таблицями та містить 37 рисунків. Дисертація за змістом, логікою викладу і оформленням не викликає зауважень.**

**Важливість для науки й практичного використання одержаних автором результатів, рекомендації щодо їх використання.**

Стратифікація ризику розвитку несприятливих подій у хворих на ГКС, що включає комплексне обстеження пацієнтів з урахуванням активності стрес-індукованого біомаркера РФД-15, дозволяє поліпшити точність діагностики, розробити персоніфікований підхід до лікування, що, в свою чергу, сприяє підвищенню виживаності пацієнтів. У сукупності з такими показниками, як НТ – проМНП, кількість балів за шкалою GRACE, додання РФД-15 дає можливість швидко та з високою точністю визначити ризик можливих ускладнень ГКС.

Визначення сироваткового вмісту маркеру РФД-15 в першу добу ГКС дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров'я ідентифікувати пацієнтів високого ризику виникнення гострого ниркового пошкодження та своєчасно запобігти розвитку цього ускладнення.

Результати дослідження впроваджено у практичну роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Тернопільської обласної клінічної лікарні, Львівської обласної клінічної лікарні, Луцької міської клінічної лікарні, Черкаської обласної клінічної лікарні, комунального закладу «Чернігівська обласна лікарня», комунального закладу «Львівський обласний диспансер радіаційного захисту населення», Чернівецької обласної клінічної лікарні, Житомирської обласної лікарні, Хмельницької обласної лікарні.

Автореферат відповідає основному змісту дисертації, зауважень немає.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**  
Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи не має, всі розділи оцінені позитивно. Висвітлюючи практичне значення та наукову новизну отриманих результатів необхідно чітко роздграничити переваги для науковго світу та для закладів охорони здоров'я. Необхідно більш повно описати розділ «обговорення результатів».

Але приведені зауваження не впливають на науково-практичну значущість дисертації і не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

При знайомстві з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. На Вашу думку, підвищення рівня РФД-15 розглядається позитивним чи негативним впливом на серцево-судинну систему?
2. Чи запропонована Вами модель стратифікації ризику настання летального виходу з використанням біомаркеру РФД-15 однаково працює на всіх пацієнтах незалежно від типу ГКС ?

## **Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України**

Дисертаційна робота Вишневської Ірини Русланівни «Прогностична роль нового стрес-індукованого маркеру ростового фактору диференціювання 15 у стратифікації ризику ускладнень гострого коронарного синдрому» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, що полягає в оптимізації стратифікації ризику розвитку ускладнень гострого коронарного синдрому з зостосуванням біомаркеру РФД-15. Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю повністю відповідає сучасним вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, що пред'являються до кандидатських дисертацій за фахом 14.01.11 - «Кардіологія».

Завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО МОЗ України  
професор, д. мед. н.



Ніконов В.В.