

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішньої медицини №3

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

доктора медичних наук, професора О. А. Коваль

на дисертаційну роботу Т. С. Заїкіної на тему

«Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі оцінки

маркерів пошкодження ендотелію та інсулінорезистентності»,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми.

Частота виникнення гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2-го типу вища, ніж у середньому в популяції, а прогноз життя – значно гірший порівняно з прогнозом у пацієнтів без діабету. Впровадження сучасних методів лікування лише частково покращило цю ситуацію.

Важливу роль у збереженні високого кардіоваскулярного ризику цієї когорти хворих грає ендотеліальна дисфункція, внесок якої зараз активно вивчається, як додатковий предиктор несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця.

Зміни в стінці вінцевої артерії пов'язані з дезінтегративними процесами, активацією запальної реакції, посиленням адгезійно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, що призводить до тотальної оклюзії та розвитку інфаркту міокарда.

Доступність, простота виконання та ефективність фібринолітичної терапії в розчиненні тромбу, за відсутності умов для невідкладного первинного коронарного втручання, сприяє її збереженню в практиці невідкладної кардіології.

Утім, на думку деяких вчених, розчинення тромбу може призводити до повторного виділення ендотелій-залежних медіаторів з протромбогенними

властивостями, здатних брати участь у тромбоутворенні de novo. Тому встановлення таких валідних маркерів пошкодження ендотелію у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу є надзвичайно цікавим та корисним в сенсі прогнозу розвитку ускладнень.

Виходячи з вищезазначеного, видається актуальним вивчення ролі пошкодження ендотелію у перебігу гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST та супутнім цукровим діабетом 2-го типу з урахуванням рівнів sVE-кадгерину, sCD40-ліганду, фактора фон Вілебранда (vWf) в залежності від тактики лікування та можливості їх використання впрогнозуванні ускладнень у хворих цієї когорти.

У цьому зв'язку метою представленої роботи є – оптимізація діагностики ускладнень та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі оцінки маркерів пошкодження ендотелію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України “Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континуума“ (№ держреєстрації 0114U003389; 2014 – 2016р.р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Заїкіної Т.С. є науковим дослідженням, спрямованим на підвищення ефективності діагностики ускладнень та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі оцінки маркерів пошкодження ендотелію та інсулінорезистентності. Для досягнення поставленої мети автором проведено комплексне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження 125 хворих на

гострий інфаркт міокарда, які були розподілені на групи в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу, 12 хворих на стабільну стенокардію та 12 практично здорових осіб, яке включало: опитування, об'єктивний огляд, лабораторні дослідження, які застосовуються рутинно в клініці внутрішніх хвороб, та специфічні (sVE-кадгерин, vWf, sCD40-ліганд, інсулін крові) та інструментальні дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія).

Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки та практичні рекомендації обгрунтовані, логічні, відображають результати дисертації.

Наукова новизна одержаних результатів.

У роботі продемонстровано підвищення рівнів маркерів пошкодження ендотелію (sVE-кадгерину, vWf) та sCD40-ліганду при гострому інфаркті міокарда, що свідчить про активацію тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, імунозапальної судинної реакції, прогресування дезінтегративних процесів та підвищення тромбогенного потенціалу, які більш виразні у хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Встановлено, що проведення фібринолітичної терапії протягом перших 2 годин від появи симптомів атеротромбозу призводило до покращення стану ендотелію за рахунок зниження рівнів sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та vWf.

Продемонстровано, що призначення метформіну у складі стандартної терапії хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу сприяло більш швидкому зниженню рівнів sCD40-ліганду та vWf

Доведено діагностичну цінність рівня vWf щодо прогнозування ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Розроблено модель стратифікації ризику госпітальної летальності, що дозволяє з високою надійністю ($\geq 95\%$) оптимізувати прогноз у хворих з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу за рахунок оцінки рівня sCD40-ліганду, індексу інсулінорезистентності QUICKI та рівня ЛПНЩ.

Виявлено предиктори розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій (летальності, повторного інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії) протягом року спостереження у хворих на післяінфарктний кардіосклероз в поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу, що дозволяє використовувати їх з метою визначення категорії хворих високого ризику, які потребують проведення інвазивних методів лікування (перкутанне коронарне втручання або аорто-коронарне шунтування).

Наукова новизна підтверджена 2 патентами України на корисну модель.

Практична значимість роботи.

Визначення маркерів пошкодження ендотелію, а саме sVE-кадгерину, фактора Віллебранда та sCD40-ліганду, сприяло розширенню діагностичних можливостей оцінки стану ендотелію та активності запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Продемонстровано переваги призначення метформіну у складі стандартної терапії з огляду на його значний позитивний вплив на зниження рівнів інсуліну, зменшення активності тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, імунозапальної судинної реакції та адгезії тромбоцитів.

Визначено маркери ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда та запропоновано модель прогнозування розвитку госпітальної летальності протягом гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із цукровим діабетом 2-го типу шляхом стратифікації хворих на групи низького та високого ризику, що дозволило розробити та затвердити інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Встановлені предиктори виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих на післяінфарктний кардіосклероз в поєднанні із цукровим

діабетом 2-го типу шляхом оцінки рівнів sCD40-ліганду та sVE-кадгерину , сприяють виділенню підгрупи хворих високого тромботичного ризику, які потребують проведення інвазивного лікування.

Результати дослідження впроваджені в роботу Харківської міської клінічної лікарні № 27, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Обласної студентської лікарні м. Харкова, Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медицини ім. проф. І.Мещанінова, Дергачівської ЦРЛ, Мереш'янської ЦРЛ, Запорізької міської клінічної лікарні №7, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Львівської обласної клінічної лікарні.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом внутрішні хвороби на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За темою дослідження опубліковано 24 наукові роботи, серед яких 8 статей, з яких 6 статей у фахових виданнях, затверджених МОН України (4 - моноавторство), 14 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. Розроблено та затверджено 2 патенти України на корисну модель та інформаційний лист.

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

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 побудована за традиційною схемою та складається зі вступу, огляду літератури, методик досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, 4 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури (184 найменування, переважно англомовних – 113). Робота ілюстрована 31 таблицями та 13 рисунками.

Вступ до наукової роботи написано лаконічно, чітко містить цілі та завдання дослідження, наукові положення про актуальність теми, наукову новизну, практичну значущість, особистий внесок здобувача та рівні впровадження.

Огляд літератури відображає досягнення сучасної світової та вітчизняної науки, які є у галузі вивчення проблеми формування. Здобувач проводить аналіз сучасних літературних джерел.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» здобувачем надзвичайно ретельно проаналізовано кожну з досліджуваних груп, в достатньому обсязі висвітлено методик проведення досліджень. На особливу увагу заслуговує вибір статистичних методів, які характеризуються високим ступенем інформативності, новизни та глибини аналізу отриманих результатів.

В розділах власних спостережень (розділи 3-5) дисертантом, на фактичному матеріалі встановлено роль дезінтеграції ендотеліального моношару, активації внутрішньосудинного запалення, тромбоцитарної ланки коагуляції *de novo* шляхом оцінки рівнів sVE-кадгерину, vWf та sCD40-ліганду у розвитку ускладненого перебігу гострого та віддаленого періодів інфаркту міокарда у хворих із цукровим діабетом 2-го типу; велику значущість мають виявлені асоціації між часом, що минув від появи симптомів атеротромбозу, та рівнями sVE-кадгерину, vWf та sCD40-ліганду; цікавим є встановлений зв'язок між рівнями sCD40-ліганду та тригліцеридів; продемонстровано позитивний вплив призначення метформіну на більш швидке зниження

досліджуваних маркерів пошкодження ендотелію; визначено предиктори розвитку госпітальної летальності у цієї когорти хворих та визначено прогностичні маркери розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на післяінфарктний кардіосклероз та цукровий діабет 2-го типу протягом року спостереження.

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

Дисертація написана грамотною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

У процесі вивчення роботи принципів зауважень не виявлено.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі недоліки при оформленні дисертації:

1) у роботі не вистачає ще однієї групи співставлення, а саме групи хворих зі стабільною стенокардією та цукровим діабетом 2-го типу.

Проте, зроблене зауваження ні в якому разі не зменшує важливого теоретичного значення дисертації для науки та для практичної медицини.

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

- 1) Що, на Вашу думку, чинить найбільший вплив на формування протромбогенного потенціалу крові у хворих на гострий інфаркт міокарда із цукровим діабетом 2-го типу: тривалість цукрового діабету, стан компенсації цукрового діабету або ступінь виразності інсулінорезистентності?
- 2) Якщо існує зв'язок між рівнем глікозильованого гемоглобіну та досліджуваними Вами показниками, то чи потрібно, на Вашу думку, додатково розраховувати індекси інсулінорезистентності?

Заклучення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Заїкіної Тетяни Сергіївни «Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі оцінки маркерів пошкодження ендотелію та інсулінорезистентності», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, дисертаційна робота Заїкіної Т.С. «Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі оцінки маркерів пошкодження ендотелію та інсулінорезистентності» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої медицини №3

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

д.мед.н., професор

