

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук,
старшого наукового співробітника, завідувача відділу атеросклерозу
та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України» С.А. Серіка
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.

Гострий інфаркт міокарда посідає особливе місце в структурі серцево-судинної захворюваності та смертності. Найбільш вразливою категорією пацієнтів з гострим інфарктом міокарда є хворі з цукровим діабетом 2 типу, для яких характерні ускладнений перебіг гострого інфаркту міокарда на тлі прискореного поширеного атеросклерозу коронарних артерій і діабетичної кардіоміопатії, виникнення повторних ішемічних подій і висока смертність як при короткостроковому, так і довгостроковому прогнозі. Ураховуючи невинне зростання поширеності цукрового діабету 2 типу вдосконалення лікувально-профілактичних стратегій у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом набуває особливої значущості.

Розвиток атеротромботичних подій при діабеті визначається різними механізмами, ключовою ланкою яких є порушення функції та ушкодження ендотелію. У теперішній час продовжується активний пошук валідних маркерів ушкодження ендотелію, які б відображали активність патологічного процесу у судинній стінці та дозволяли б з високим ступенем чутливості і специфічності прогнозувати перебіг захворювання у гострому та віддаленому періоді, виділяти пацієнтів з підвищеним ризиком ускладнень, визначати необхідність

застосування більш агресивних лікувальних стратегій. Серед таких, пов'язаних з атеротромбозом маркерів дисфункції/ушкодження ендотелію особливий інтерес викликають розчинні форми CD40-ліганду (sCD40-ліганд), васкулоендотеліального кадгерину (sVE-кадгерин), фактор Віллебранда. Ці медіатори експресуються ендотелієм і опосередковують активацію запальних процесів, адгезію і агрегацію тромбоцитів, вносячи тим самим істотний внесок у розвиток атеротромботичних ускладнень. З іншого боку, на теперішній час є дані, що саме ці медіатори можуть бути тією ланкою атеротромбогенезу, що опосередковує негативні наслідки властивих для діабету метаболічних порушень (гіперглікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії) у розвитку судинних ускладнень. Але діагностична, прогностична значущість sCD40-ліганду, sVE-кадгерину, фактору Віллебранда при гострому інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу, їх зв'язок з глюкометаболічними параметрами потребують поглиблених досліджень. Важливими є і терапевтичні аспекти визначення маркерів ушкодження ендотелію при інфаркті міокарда. Так, безсумнівну цікавість викликає вивчення впливу антитромботичних, реперфузійних лікувальних стратегій на активність цих медіаторів з огляду на ризик ускладнень та прогноз. Оскільки поки що невирішеним залишається питання оптимальної цукрознижувальної терапії при гострому інфаркті міокарда, то вивчення ефектів різних терапевтичних підходів до контролю глікемії щодо відновлення ушкодженого ендотелію у гострому періоді інфаркту міокарда може слугувати обґрунтуванням для вибору терапії безпосередньо цукрового діабету.

З огляду на вищезазначене, дана дисертаційна робота, метою якої є оптимізація діагностики ускладнень та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі оцінки маркерів пошкодження ендотелію sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та фактору Віллебранда, є перспективною та актуальною.

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.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень - 125 хворих на гострий інфаркт міокарда, серед яких 70 хворих мали супутній цукровий діабет 2 типу, 12 хворих на стабільну стенокардію, та 12 практично здорових осіб. У основній групі клініко-інструментальне обстеження, лабораторні дослідження проводили двічі: у перший та на 10-14-й день інфаркту міокарда. Крім того фіксувались повторні серцево-судинні події на протязі 1 місяця та 1 року після перенесеного інфаркту міокарда. Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасним класифікаціями. Сформовані групи хворих ретельно підібрані і за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. У роботі використані сучасні клінічні, інструментальні, лабораторні методи дослідження, які в цілому відповідають світовому рівню. Застосовані методи є високоінформативними та дозволили отримати необхідні результати досліджень та їх вірно тлумачити. Обробка фактичних даних виконана з використанням адекватних статистичних методів. Викладені у роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна полягає у тому, що в дисертаційній роботі Т. С. Заїкіної на підставі отриманих результатів власного дослідження розширено наукові дані щодо ролі маркерів пошкодження ендотелію (sCD40-ліганду, sVE-кадгерину, фактору Віллебранда) в перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST і встановлена значна активація тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, імунозапальної судинної реакції, прогресування дезінтегративних процесів та підвищення тромбогенного потенціалу судинної стінки, більш виражених у хворих на інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Обґрунтовано переваги проведення фібринолітичної терапії протягом перших 2 годин від початку больового синдрому, що призводить до покращення стану ендотелію зі зниженням рівнів sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та фактору Віллебранда у більшому ступені, ніж фібриноліз, проведений пізніше.

Встановлено, що застосування метформіну у комплексній терапії хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу сприяло зниженню рівнів sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та фактору Віллебранда в більшій мірі, ніж призначення інсулінотерапії.

Визначено предиктори ускладненого перебігу гострого періоду інфаркту міокарда та розроблено модель стратифікації ризику госпітальної летальності серед хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі оцінки рівня sCD40-ліганду, індексу інсулінорезистентності QUICKI та рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Доведено прогностичну значущість маркерів пошкодження ендотелію (sCD40-ліганду, sVE-кадгерину, фактору Віллебранда) в розвитку несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті, повторного інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії) у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом року після перенесеного інфаркту міокарда.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена 2 патентами України на корисну модель.

Практична значимість роботи.

Обґрунтовано новий підхід до комплексної оцінки стану ендотелію у динаміці лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та цукровий діабет 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію, за допомогою визначення sVE-кадгерину та фактора Віллебранда, як маркерів пошкодження ендотелію, та sCD40-ліганду, як показника активної імунзапальної відповіді та тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, що дозволяє моніторувати відновлювальні процеси.

Встановлено переваги метформіну в порівнянні з інсулінотерапією в складі терапії хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу з огляду на його позитивний вплив на рівні інсуліну крові, активність тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, імунзапальної судинної реакції та адгезії тромбоцитів.

Обґрунтовано доцільність визначення рівня фактора Віллебранда в динаміці лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST з супутнім цукровим діабетом 2 типу для покращення прогнозування ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда.

Розроблена модель, що включає показники sCD40-ліганду, індексу інсулінорезистентності QUICKI та ліпопротеїдів низької щільності, сприяє оптимізації прогнозу госпітальної летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу.

На підставі отриманих результатів розроблено та затверджено інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №389-2015 МОЗ України «Спосіб прогнозування госпітальної летальності у хворих із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу».

Розроблена стратегія прогнозування несприятливих серцево-судинних подій у хворих на післяінфарктний кардіосклероз в поєднанні із цукровим

діабетом 2 типу на підставі визначення рівнів sCD40-ліганду та sVE-кадгерину на 10-14-й день гострого інфаркту міокарда, яка дозволяє виділити групи високого ризику серцево-судинної смерті, повторного інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів Харкова і Харківської області, м.Запоріжжя, м. Івано-Франківська, м. Полтави, м. Львова та включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом внутрішні хвороби на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

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 України (4 статті одноосібно), 1 стаття у закордонному виданні, 2 патенти України на корисну модель, 14 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, а також в авторефераті дисертації, ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно оформлення автореферату та його змісту немає.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом, викладена на 177 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів з результатами власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків,

практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 31 таблицею та 13 рисунками.

У вступі розкрита актуальність теми і обґрунтована доцільність проведення дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, у яких послідовно описані значення CD40-ліганду, sVE-кадгерину, фактору Віллебранда у атерогенезі та при гострому інфаркті міокарда з акцентом на цукровий діабет 2 типу, вплив глюкометаболічних порушень на перебіг інфаркту міокарда, сучасні підходи до лікування і можливості прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» здобувач висвітлює об'єм клінічних спостережень, надає клінічну характеристику обстежених хворих, принципи формування груп та підгруп, характеризує проведене лікування, описує клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження, наводить застосовані методи статистичної обробки.

В третьому розділі викладені результати власних спостережень щодо маркерів пошкодження ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу, їх зв'язків з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, аналізує стан кардіогемодинаміки у обстежених хворих. В четвертому розділі наведено результати дослідження впливу терапії на рівні маркерів пошкодження ендотелію з порівнянням їх динаміки в залежності від часу проведення фібринолізу, застосованих антикоагулянтів, тактики цукрознижувальної терапії. Розділ 5 присвячено прогнозуванню ускладнень гострого та віддаленого періодів інфаркту міокарда в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу на підставі оцінки рівнів досліджуваних маркерів пошкодження ендотелію.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор проводить аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, співставляє їх з літературними даними.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті і задачам дослідження. Список використаних джерел містить 184 найменувань, 113 з яких латиницею.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Дисертаційна робота заслуговує в цілому високої оцінки, але при рецензуванні виникли такі зауваження та побажання:

1) у розділі «Матеріали та методи дослідження» занадто детально описано методи визначення sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та фактору Віллебранда;

2) таблиці 3.13, 4.1, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 дуже громіздкі, їх було б варто розділити на декілька частин у відповідності до груп порівнюваних показників;

3) у тексті дисертації зустрічається дублювання цифрового матеріалу, наведеного в таблицях.

Проте, зроблені зауваження не знижують важливого теоретичного та практичного значення дисертації. Оформлення дисертації і автореферату відповідає існуючим вимогам і зауважень не викликає.

При рецензуванні роботи виникли деякі запитання:

1. В Вашому дослідженні у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу виявлено кореляційні зв'язки інсуліну крові, глікозильованого гемоглобіну, індексів інсулінорезистентності з рівнями sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та фактору Віллебранда у першу добу інфаркту міокарда. Чому на Вашу думку не виявлено кореляцій ендотеліальних маркерів з рівнем глюкози крові? Чи були виявлені взаємозв'язки досліджуваних маркерів ушкодження ендотелію з глюкометаболічними параметрами на 10-14

день спостереження? Як залежала динаміка рівнів sCD40-ліганду, sVE-кадгерину та фактору Віллебранда від ступеню зменшення глікемії, інсуліну та інсулінорезистентності?

2. Чи проводили Ви аналіз взаємозв'язків досліджуваних маркерів ушкодження ендотелію з показниками кардіогемодинаміки? Чи були розбіжності у рівнях цих маркерів між хворими зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та з його систолічною дисфункцією?

3. Що слугувало підґрунтям для визначення у Вашій роботі декількох індексів інсулінорезистентності - HOMA-IR, QUICKI, Caro? Чому, на Вашу думку, до прогностичної моделі розвитку госпітальної летальності хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу увійшов саме індекс інсулінорезистентності QUICKI?

Заключення

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», 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 роль sCD40-ліганду, sVE-кадгерину, фактору Віллебранда у перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу, на підставі чого обґрунтовані підходи до оптимізації лікування цієї категорії хворих та доведена цінність маркерів ушкодження ендотелію, показників інсулінорезистентності у прогнозуванні ускладнень гострого та віддаленого періодів інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий особистий внесок

автора у розв'язання актуальної проблеми - оптимізації надання медичної допомоги хворим на гострий інфаркт міокарда у поєднанні цукровим діабетом.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях 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 за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

завідувач відділу атеросклерозу

та ішемічної хвороби серця

ДУ «Національний інститут терапії

ім. Л. Т. Малої НАМН України»

д.мед.н, старший науковий співробітник

С. А. Серік

