

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Ю.М. Казакова на дисертаційну роботу Боровик Катерини Миколаївни «Роль вітронектину та галектину-3 у розвитку та прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) — лідер серед причин смертності в індустріалізованих країнах усього світу. В Україні щорічно реєструють близько 50 тис. нових випадків ГІМ. Незважаючи на використання сучасних методів діагностики та лікування, ГІМ продовжує асоціюватися з високим ризиком раптової смерті та розвитком хронічної серцевої недостатності.

Пошкодження міокарда внаслідок ішемії/реперфузії характеризується каскадом клітинних процесів, який включає активацію клітин ендотелію, продукцію прозапальних цитокінів, молекул адгезії, інфільтрацію нейтрофілів/макрофагів та інших хемоатрактантних клітин у зоні інфаркту. Останніми десятиліттями продовжується активний пошук нових біологічно-активних маркерів, які дозволяють оцінювати стан серцево-судинної системи на ранніх етапах захворювання та своєчасно інтенсифікувати терапевтичну стратегію та попереджати розвиток ускладнень ГІМ. Метаболічні розлади та ожиріння залишаються несприятливим фактором серцево-судинного ризику, адипоцитарна дисфункція при ожирінні сприяє формуванню дисліпідемії та інсулінорезистентності у когорти хворих при поєднанні ГІМ та ожиріння. Нез'ясованим залишаються питання щодо встановлення предикторної,

патогенетичної, прогностичної, стратифікаційної ролі деяких маркерів міжклітинних взаємодій щодо прогнозування несприятливих ускладнень у віддаленому постінфарктному періоді у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Представлена на розгляд дисертаційна робота присвячена встановленню додаткової ролі галектину-3 у процесах міокардіального фіброзу, атеросклеротичного ураження судин та особливостей ремоделювання міокарду у хворих на ГІМ з ожирінням. Іншим напрямом наукового пошуку було встановлення ролі вітронектину у формуванні протромботичних станів та оцінка його внеску у формування повторних епізодів ГКС у ранні та пізні терміни післяінфарктного періоду. Лікувальна стратегія представленого дослідження спрямована на вивчення переваг/недоліків стандартної атитромбоцитарної терапії, реперфузійних методів (тромболізису та перкутантних коронарних втручань).

Галектин-3 експресується переважно імунокомпетентними клітинами (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, Т і В клітини), а також епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Даний протеїн володіє різноманітними функціями, беручи участь в процесах запалення і фіброзування, імунної відповіді організму, зростання і апоптозу клітин, неопластичної трансформації, гіпертрофії міокарда тощо. Галектин-3 як біомаркер міокардіального фіброзу та імунозапалення впливає на формування дисфункції міокарду з розвитком і прогресуванням СН, і може розглядатися як предиктор захворюваності та смертності на фоні ГІМ.

Вітронектин - це багатофункціональний глікопротеїн, присутній у крові у вигляді компонента альфа-гранул тромбоцитів та екстрацелюлярному матриксі тканин. Він відіграє роль у регулюванні комплекменту і системи коагуляції, клітинної диференціації, проліферації, міграції та морфогенезу, і тому може розглядатись фактором протромботичного стану у хворих на ГІМ та ожиріння.

Саме тому, мета представленої роботи, яка пов'язана з підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі оцінки активності вітронектину та галектину-3, а також дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда, є актуальною та науково обрнтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології і алергології імені академіка Л.Т. Малої 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 в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014 – 2016 рр.). Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 161 наукову публікацію, переважно англомовних - 139. Дисертацію ілюстровано 32 таблицями та 20 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі огляд літератури досить лаконічно представлені сучасні наукові дані стосовно трьох основних напрямків дисертаційного дослідження. В главі 1 огляду літератури висвітлено особливості розвитку та перебігу ГІМ за наявності супутнього ожиріння та відображені прогностично

несприятливі впливи ожиріння на формування основних серцево-судинних подій та кардіоваскулярної смертності. Глава 2 огляду літератури присвячена висвітленню ролі галектина-3 як прозапального, профібротичного, проапоптотичного маркеру та його значення як незалежного предиктора серцево-судинної смертності. Також в цій главі представлено дані про вітронектин, який розглянуто з позицій його плейотропних впливів в регулюванні системи коагуляції та клітинної проліферації при ГІМ. Третя глава огляду літератури відображає медикаментозні стратегії різних комбінацій подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих з коморбідністю ГІМ та ожиріння, а також проведено зіставлення антитромбоцитарної терапії та результативності інвазивних перкутанних коронарних втручань при ГІМ.

Огляд літератури має чіткий лаконічний підхід та представляє наукову обґрунтованість дослідження обраних маркерів в генезі ГІМ і основних подій у ранній та віддалений постінфарктні періоди та терапевтичні підходи.

Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження, лікувальні тактики обстежених відповідають протоколам надання медичної допомоги цього контингенту хворих.

В розділах власних спостережень (розділи 3-7) дисертантом на фактичному матеріалі доведено, що у пацієнтів при коморбідності ГІМ та ожиріння:

- вітронектин сироватки крові є маркером адгезії та підвищеного тромбоутворення, а галектинемія є залежною від тяжкості ураження коронарних артерій і маркером фіброгенезу та імунозапалення;

- при вивченні зв'язків маркерів, що вивчались зі станом коронарних артерій, встановлено, що підвищення активності вітронектину та галектину-3 асоціюється з прогресуванням ожиріння, ускладненим перебігом госпітального періоду ГІМ та мультисудинним ураженням коронарних артерій.

- при аналізі морфофункціонального стану міокарду у даної когорти хворих, встановлено, що зростання об'єму порожнини лівого шлуночка (ЛШ), ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ та міокардіально-артеріальної жорсткості разом зі зниженням інотропізму ЛШ зростають за наявності супутнього ожиріння у хворих з ГІМ

- гіпергалектинемія асоційована з ускладненим перебігом госпітального періоду ГІМ і збільшенням ступеня тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих з коморбідністю ГІМ та ожиріння

- порівняння динаміки змін вітронектину та галектину-3 на тлі двох запропонованих схем лікування в складі стандартної терапії визначило переваги застосування тикагрелору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії у вигляді більш виразного впливу на зниження концентрації галектину-3 та вітронектину, порівняно з клопідогрелем.

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

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

Дисертаційна робота Боровик К.М. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Риндіна Н.Г.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення вітронектину та галектину-3 в прогнозуванні ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда на тлі супутнього ожиріння. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення рівнів вітронектину та галектину-3, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати появу кардіоваскулярних ускладнень. Продемонстровано

доцільність застосування тикагрелору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії, використання якого дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок зниження ризику виникнення повторних коронарних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння

Таким чином, дисертація Боровик К.М. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку вдосконалення діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено роль вітронектину як маркера прогнозу виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння.

Розширено дані щодо ролі галектину-3 як індикатора тяжкості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Доведено, що активність галектину-3 та вітронектину взаємопов'язані з дилатацією порожнини лівого шлуночка разом зі збільшенням міокардіально-артеріальної ригідності за умов мультисудинного ураження.

Обґрунтовано можливість персоніфікації терапевтичних підходів при лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням зниження ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій.

Визначено роль антропометричних параметрів, показників функціонального стану нирок разом з використанням галектину-3 та вітронектину як факторів ризику повторних серцево-судинних катастроф.

Наукова новизна підтверджена патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда в

поєднанні з ожирінням за рівнем вітронектину» №121305, UA, МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01), у 2017 06952 від 27.11.2017, Бюл. №22; «Спосіб оцінки факторів ризику розвитку повторного інфаркту міокарда після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST та ожирінням» № 123559, UA, МПК (2018.01) G01N 33/00 G01N 33/48, у 2017 10739 від 26.02.2018, Бюл.№ 4.

Практичне значення. Розроблений спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом півроку спостереження при зростанні концентрації вітронектину $>283,26$ нг/мл дозволяє лікарю загальної практики сімейної медицини, терапевту, кардіологу своєчасно виділити когорту хворих високого ризику виникнення нестабільної стенокардії або повторного інфаркту міокарда при ожирінні у віддаленому постінфарктному періоді.

Використання концентрації галектину-3 разом з оцінкою балів шкали Генсіні сприяє підвищенню ефективності діагностики ступеня тяжкості ураження коронарних артерій у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням.

Розроблений новий спосіб оцінки ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій за рівнем галектину-3 сприяє оптимізації прогнозу у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Обгрунтовано доцільність застосування тикагрелору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії, використання якого лікарями-кардіологами дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок зниження ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння.

Проведення комплексної оцінки показників антропометрії та функціонального стану нирок сприяє покращенню прогнозування повторних серцево-судинних катастроф у хворих з ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда.

Результати дослідження впроваджені в роботу інфарктного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Науково-дослідний інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України», кардіологічного відділення КЗОЗ «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний Центр» м. Івано-Франківськ, КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня» м. Вінниця, що підтверджено актами впровадження. Видано 1 інформаційний лист на рівні МОЗ України.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом внутрішні хвороби на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Боровик К.М. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 105 хворих на ГІМ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27», серед яких було 75 хворих з супутнім ожирінням.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення рівня

вітронектину та галектину-3 імуноферментним методом; всім хворим проводилося ехокардіографічне дослідження, в когорті хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння було проведене перкутанне втручання з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0 з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності сімейних лікарів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнта, діагностують і лікують поєднану патологію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. За темою дисертації опубліковано 34 наукові праці, з них 8 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 – у моноавторстві), серед яких 3 статті в іноземних журналах, у тому числі 1 стаття у виданні, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 патенти України на корисну модель, 24 тези у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи було оцінено позитивно. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, зустрічаються стилістичні помилки. Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Також хочеться поставити ряд запитань, які мають наукове значення та можуть стати напрямком подальшої роботи з даної проблематики:

1. Які особливості структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів з ГІМ асоційовані з гіпергалектинемією? Як ви можете пояснити з точки зору патогенезу отримані результати?

2. Як Ви можете пояснити переваги застосування тикагрелора у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням?

3. Який з досліджуваних показників виявився найбільш інформативним щодо розвитку повторних кардіоваскулярних подій у віддалений постінфарктний період?

Заключення.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Боровик К.М. «Роль вітронектину та галектину-3 у розвитку та прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням», виконана під керівництвом д.мед.н., професора Н.Г.Риндіної, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда на підставі дослідження патогенетичної ролі активності вітронектину та галектину-3, а також дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Боровик К.М.«Роль вітронектину та галектину-3 у розвитку та прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з

ожирінням» 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.

Зав.кафедри пропедевтики внутрішньої
медицини з доглядом за хворими,
загальної практики (сімейної медицини)
Української медичної стоматологічної академії

д.мед.н., професор

Ю.М.Казаков



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко