

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної  
імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ П.Г. Кравчуна  
на дисертаційну роботу Гільової Ярослави Вікторівни на тему  
«Прогностична значимість кардіального фактора фіброзу супресора  
туморогенезу 2 у хворих з гострим інфарктом міокарда», подану на здобуття  
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 –  
кардіологія**

### **Актуальність теми.**

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є однією з найважливіших проблем сучасної кардіології як в Україні, так і в світі. Пацієнти, що перенесли ГІМ, мають високий ризик розвитку ускладнень, таких як післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка, розвиток серцевої недостатності і серцево-судинна смерть. Зазначені ускладнення можуть виникати як у ранньому, так і у віддаленому періодах захворювання.

На сьогоднішній день триває активний пошук маркерів, які б з високим ступенем чутливості і специфічності дозволяли б прогнозувати вірогідність розвитку серцево-судинних подій, визначати необхідність диференційованого підходу до терапевтичної корекції.

З огляду на це, особливу цікавість викликають N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду та кардіальний фактор фіброзу супресора туморогенезу 2 (СТ2). N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду секретується при ураженні міокарда та тісно корелює зі структурно-функціональними змінами серцевого м'яза. Не дивлячись на кардіотропність цього маркера, його підвищення в крові не є специфічним та може асоціюватися з наявністю екстракардіальної патології (порушення функції нирок, щитоподібної залози, анемії).

Більш специфічним маркером є розчинна форма кардіального фактора фіброзу супресора туморогенезу 2 (СТ2), який здатен потенціювати ремоделювання лівого шлуночка та міокардіальний фіброз. Але діагностична,

прогностична значущість цього маркера у хворих на гострий інфаркт міокарда потребує поглиблених досліджень.

З огляду на вищезазначене, дана дисертаційна робота, метою якої є поліпшення точності прогнозування несприятливих подій у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на підставі вивчення динаміки рівня розчинного супресора туморогенезу 2 з метою підвищення ефективності лікування, є перспективною та актуальною.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» на тему «Розробка сучасних моделей стратифікації ризику та визначення персоніфікованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому» (держреєстрація №0114U001167) та «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (держреєстрація № 0117U003028). Здобувач є співвиконавцем теми.

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

Дисертаційну роботу Гільової Я.В. 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 103 хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

Автором проаналізовано дані об'єктивного та лабораторного обстеження, а також результати імуноферментного аналізу вмісту СТ2 та N-термінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду. Застосовані методи



дослідження повною мірою відповідають сучасним вимогам світової медичної науки і практики та відповідають поставленим задачам.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням програми «STATISTICA» v.8.0. з залученням методів параметричної та непараметричної статистики. Достовірність 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.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що здобувачем розширено наукові дані щодо значення фактора фіброзу супресора туморогенезу 2 у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Продемонстровано прогностичну значимість біомаркера СТ2 у прогнозуванні несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда, як у госпітальному періоді, так і протягом 6 місяців після інфаркту міокарда.

Встановлено негативний вплив СТ2 на процеси ремоделювання міокарда шлуночків у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST після реваскуляризації.

Визначено роль СТ2 в якості раннього маркера діагностики гострого пошкодження нирок у цієї когорти хворих.

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

### **Практична значимість роботи.**

Обґрунтовано новий комплексний підхід в оцінці ризику серцево-судинної смерті хворих у гострому та віддаленому періодах інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, що дозволяє лікарям практичної охорони здоров'я виділити групу

пацієнтів високого ризику та використовувати персоніфікований підхід в їх лікуванні.

Продемонстровано важливість призначення бісопрололу та еплеренону у пацієнтів з ГІМ та елевацією сегмента ST з вихідним високим рівнем СТ2, що сприяло зниженню летальності хворих та необхідності їх повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН.

Розроблено мультифакторні прогностичні моделі, в яких використання біомаркеру СТ2 у поєднанні з іншими клініко-біохімічними показниками достовірно підвищує чутливість та специфічність прогнозу.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), інфарктного відділення Закарпатського обласного клінічного кардіодиспансеру (м. Ужгород), відділення реанімації та інтенсивної терапії Одеської обласної клінічної лікарні (м. Одеса), кардіологічного відділення Кіровоградської обласної лікарні (м. Кропивницький), кардіологічного відділення Хмельницького обласного клінічного кардіодиспансера (м. Хмельницький), що підтверджено відповідними актами впровадження.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукових праці: 7 статей, з них 4 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, зарубіжних – 3 (1 у журналі, що індексується в наукометричній базі SCOPUS). 15 праць у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференції та симпозіумів, серед яких 7 зарубіжних публікацій. Одержано 2 державних патенти України на корисну модель.

Наукові праці достатньо 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.

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

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом, викладена на 171 сторінці друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів з результатами власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 37 таблицями та 25 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.

В огляді літератури, базуючись на сучасних поглядах світової науки, проведено детальний аналіз існуючих біохімічних маркерів гострого інфаркту міокарда, а також переваги та недоліки сучасних шкал прогнозування несприятливого перебігу гострого пошкодження міокарда. Окрім цього, окреслено місце бета-блокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів в лікуванні 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, описує клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження, наводить застосовані методи статистичної обробки.

У 5 розділах власних досліджень послідовно та детально викладено результати оцінки рівнів супресора туморогенезу 2, N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду у хворих досліджуваних груп. Встановлено

предикторні властивості ST 2 у прогнозуванні серцево-судинної смерті впродовж гострого та відділеного періодів інфаркту міокарда, на підставі чого розроблено прогностичну модель оцінки ризику летального кінця. Дано детальну характеристику ST2 в якості медіатора ремоделювання лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після проведення реперфузійного втручання, а також його роль у виникненні гострого пошкодження нирок. Продемонстровано позитивний вплив терапії з включенням бісопрололу та еплеренону на показники, що вивчалися.

У розділі «Аналіз та 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 195 найменувань, з яких 172 - латиницею, 23-кирилицею.

### **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 показників, що вивчаються;

2) у тексті дисертації зустрічаються орфографічні та пунктуаційні помилки, а також деякі смислові неточності, які носять технічний характер.

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

При знайомстві з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:



1. Чому Ви використовували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду? Чим, на Вашу думку, обумовлений більш позитивний ефект еплеренону у порівнянні зі спіронолактоном?
2. Яка, на Вашу думку, роль ST2 у пошкодженні нирок при гострому інфаркті міокарда?
3. Які дози бісопрололу Ви вважаєте високими і чому?

### **Заклучення**

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Гільової Ярослави Вікторівни «Прогностична значимість кардіального фактора фіброзу супресора туморогенезу 2 у хворих з гострим інфарктом міокарда», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, що полягає в поліпшенні прогнозування несприятливих подій у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на підставі вивчення динаміки змін рівня розчинного ST2 та підвищенні ефективності лікування цієї когорти хворих.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які поглиблюють знання щодо внеску ST2 та N- термінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду у перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST; розширюють діагностичні можливості та доповнюють існуючі підходи їх корекції.

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 Гільової Я.В. «Прогностична значимість кардіального фактора фіброзу супресора туморогенезу 2 у хворих з гострим інфарктом міокарда» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567

від 24 липня 2013 року зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015р., № 1159 від 30.12.2015р., № 567 від 27.07.2016р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2,  
клінічної імунології та алергології  
імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ,  
академік НАН Вищої освіти України,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор



*[Handwritten signature]*

П.Г.Кравчун

*Відгук  
кадішмов  
до спец. вченої  
ради 2. X. 19р.  
р. секр. [Signature]*