

ВІДГУК

офіційного опонента, 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 Гільової Ярослави Вікторівни

на тему: «Прогностична значимість кардіального фактора фіброзу супресора туморогенезу 2 у хворих з гострим інфарктом міокарда», 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 14.01.11 – Кардіологія

Актуальність теми дисертації.

Проблема, якій присвячена дисертаційна робота Гільової Ярослави Вікторівни, є актуальною як з точки зору медичних, так і соціально-економічних питань, оскільки висока захворюваність на гострий інфаркт міокарда та розвиток післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка і, як наслідок, виникнення/прогресування серцевої недостатності зустрічаються досить часто не дивлячись на впровадження високотехнологічних методів лікування та використання сучасних лікарських препаратів.

Однією з актуальних проблем при лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда залишається виділення пацієнтів високого ризику несприятливого перебігу та оптимізація їх лікування. Прогностичні шкали, які використовуються в клінічній практиці, такі як GRACE, TIMI, є ефективними, але також мають свої недоліки. Також, достатньо уваги не приділяється новітнім маркерам, які відображають кілька ланцюгів патогенезу, що має дозволити виділяти хворих

високого ризику при виникненні гострого інфаркта міокарда та прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

Таким новітнім біомаркером є кардіальний фактор фіброзу супресор туморогенезу 2 (СТ2), який існує у вигляді двох основних ізоформ: трансмембранної та розчинної циркулюючої ізоформи. Його основна фізіологічна роль - зв'язування з циркулюючим інтерлейкіном-33. Зв'язування інтерлейкіну-33 з циркулюючим СТ2 блокує його кардіопротективний ефект, тим самим сприяючи розвитку ремоделювання міокарда та його фіброзу.

Також актуальним питанням залишається дозування бета-блокаторів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та призначення їм антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, не беручи до уваги вихідну фракцію викиду лівого шлуночка, бо це є патогенетично обгрунтованим, тому що пізніше післяінфарктне ремоделювання відбувається протягом шести місяців післяінфарктного періоду.

Дана область медичних досліджень є перспективною і актуальною, оскільки отримані дані вимагають подальшого вивчення і здобуття нових достовірних фактів які можуть лягти в основу діагностична прогностична тичних стратегій.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт «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) відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут

терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Здобувач є співвиконавцем зазначених робіт.

Ступінь обґрунтованості наукових положень висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота та їх викладу в опублікованих працях .

Наукові результати висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Гільової Ярослави Вікторівни підкріплення достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертант провів обстеження 103 хворих на гострий інфаркт міокарда, контрольна група група складала 30 практично здорових осіб. Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження його автор використовував наступні методи дослідження: клінічні, анамнестичні, функціональні – ехокардіографія для визначення ремоделювання міокарда, лабораторні – визначення рівня СТ2 та N- термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду, а також методи варіаційної статистики для аналізу результатів дослідження і створення прогностичних моделей. Статистична обробка отриманих результатів проводилась відповідно до сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми "STATISTICA" v. 8.0.

Вище викладене дає підстави вважати, що роботу виконано на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів кардіологів, які проводять стратифікація ризику пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

Застосування сучасних високоефективних методів досліджень, кількість обстежених хворих та використані дисертантом методи статистичної обробки демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про

репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень.

Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації; практичні рекомендації доступні для використання в практичній медицині. Результати роботи 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.

Наукова новизна.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів полягає в тому, що дисертантом вперше визначено рівень СТ2, який є предиктором розвитку ремоделювання лівого шлуночка в післяінфарктному періоді. Також проведено порівняння терапії еплереноном та спіронолактоном. Виявлено позитивний вплив еплеренону на рівень СТ2 та розвиток ремоделювання лівого шлуночка у порівнянні зі спіронолактоном.

Досліджена прогностична роль СТ2 у хворих з гострим інфарктом міокарда в 30 – денному, та 6 – місячному періодах у передбаченні летальних подій. Вперше побудовані мультифакторні прогностичні моделі у найближчому періоді (30 днів) та у віддаленому періоді (6 місяців), які включають комбінацію рівня СТ2 з іншими клініко-біохімічними показниками, що достовірно підвищує чутливість та специфічність прогнозування летальних подій.

Встановлено, що пацієнтам високого ризику (з високим вихідним рівнем СТ2) призначення високих доз бісопрололу покращує перебіг захворювання,

збільшуючи тривалість життя.

Дослідження рівня СТ2 в першу добу інфаркта міокарда з елевацією сегмента ST дозволяє передбачити виникнення гострого пошкодження нирок.

Наукова новизна підтверджена двома патентами України на винахід «Спосіб прогнозування перебігу та оцінки ризику летального кінця гострого коронарного синдрому» (№113574, МПК: А61В 8/00 G01N 33/48 G01N 33/53, публікація відомостей 10.02.2017р. Бюл. №3) та «Спосіб прогнозування ризику летального виходу у пацієнтів з гострим коронарним синдромом» (№119676, МПК: А61В 8/00 А61 В 10/00 G01 N 33/48 G01N 33/53, публікація відомостей 10.10.2017р. Бюл. №19).

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення роботи полягає у впровадженні в практику охорони здоров'я нових знань щодо використання сироваткового рівня СТ2 в якості прогностичного критерію несприятливого перебігу гострого інфаркта міокарда і маркеру індивідуалізованої терапії.

Рівень СТ2, визначений в першу добу захворювання надає змогу виділити групу хворих з високим ризиком розвитку післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка у яких призначення еплеренону 25мг та більше позитивно впливає на структурно-функціональні зміни міокарда та поліпшує прогноз захворювання.

Мультифакторні прогностичні моделі з використанням рівня сироваткового СТ2 та інших біохімічних та клініко-гемодинамічних показників в найближчому та віддаленому періодах у хворих на гострий інфаркт з елевацією сегмента ST дозволяють лікарям кардіологам виділити групу високого ризику виникнення летальних подій, та проводити за ними більш ретельний нагляд.

Рівень СТ2, визначений в першу добу у хворих ГІМ з елевацією сегмента ST надає змогу практичним лікарям призначати високі дози бісопрололу пацієнтам залежно від вихідного рівня СТ2, що підвищує тривалість життя пацієнтів.

Дослідження СТ2 в сироватці крові в першу добу інфаркта міокарда дає змогу лікарям підвищити ранню діагностику гострого пошкодження нирок та своєчасно провести профілактичні заходи.

Результати роботи можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів кардіологів кардіологічних відділень.

Структура та об'єм дисертації.

Робота виконана згідно з загальноприйнятими планом, викладена українською мовою на 171 сторінках комп'ютерного тексту і складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 195 наукових публікацій, переважно англомовних-172. Дисертація проілюстрована 37 таблицями та 25 рисунками.

Вступ присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, обґрунтовує доцільність проведення дослідження, чітко формулює мету та завдання дисертаційної роботи, методичні підходи для виконання досліджень, вказує новизну та практичні значення результатів, описує особистий внесок здобувача, апробацію та впровадження у практику результатів дослідження, доповіді та публікації по результатах дисертаційної роботи.

У першому розділі, який оглядом літератури дисертант проводить аналіз літературних джерел у яких висвітлені сучасні дані про роль біомаркерів в прогнозуванні несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда, а також аналізує інформацію про призначення зазначеній групі пацієнтів бета-блокаторів та антагоністів мінералокортикоїди рецепторів. Літературний огляд сприймається

як єдиний узагальнюючий результат. У розділі 2 матеріали і методи дослідження автор дослідження висвітлює наукові методики використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених груп хворих. В розділах власних спостережень розділи 3-7 дисертантом на фактичному матеріалі проаналізована прогностична значимість СТ2 у найближчому та віддаленому періодах. Для підвищення чутливості та специфічності прогнозування летальних випадків у післяінфарктний хворих побудовані прогностичні моделі до яких увійшли, окрім рівня СТ2 інші клініко-біохімічні показники. Проведено дослідження СТ2 в якості предиктора ремоделювання лівого шлуночка. Також продемонстрована здатність СТ2 прогнозувати гостре пошкодження нирок. Дисертантом досліджена терапія бісопрололом у пацієнтів високого ризику, показана перевага високих доз у пацієнтів високого ризику. Крім того продемонстрована перевага еплеренону над спіронолактоном у пацієнтів з високим вихідним рівнем СТ2.

У восьмому розділі наведено аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, що відображують суть роботи та дозволяють оцінити повноту виконання поставлених завдань.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях.

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано **24 наукових** праці, з них 4 статті у фахових наукових виданнях України та 3 статті у фахових іноземних наукових виданнях, 2 деклараційні патенти України на корисну модель,

15 тез у матеріалах та збірках вітчизняних та зарубіжних науково - практичних конференцій, з'їздів та конгресів.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації.

Автореферат дисертаційної роботи Гільової Ярослави Вікторівни повністю відповідає змісту дисертації, відображує та підкреслює її основні положення. Автореферат відповідає вимогам МОН України, щодо оформлення авторефератів дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Таким чином, дисертаційна робота та автореферат дисертації Гільової Я.В. за змістом, логікою побудови основних розділів, а також за оформленням відповідає вимогам ДАК України, викладеним в «Основних вимогах дисертації і авторефератах дисертації».

Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту.

Дисертаційна робота Гільової Я.В. за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю 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».

Дискусійні положення та зауваження.

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, а саме:

- Розділ 2 перевантажено таблицями, дані яких через перевантаження інформацією краще б сприймалися у вигляді малюнків.

- В розділі 8 обговорення результатів доцільно вказувати перспективи подальших досліджень та більш широко проводити порівняння власних результатів дослідження із результатами вітчизняних та закордонних дослідників.

Ці зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному науковому рівні.

В процесі рецензування роботи з'явилися наступні запитання:

1. Чи спостерігали Ви побічну дію спіронолактону у хворих з гострим інфарктом при довготривалому спостереженні?
2. Чому Ви використовували креатинін, а не ШКФ для оцінки функції нирок?
3. Яким чином ви контролювали комплаєнтність хворих, які приймали участь у дослідженні?

Висновок

Дисертаційна робота Гільової Ярослави Вікторівни на тему: «Прогностична значимість кардіального фактора фіброзу супресора туморогенезу 2 у хворих з гострим інфарктом міокарда», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить нові, раніше не захищені обгрунтовані положення та в якій наведене вирішення актуального питання кардіології, а саме підвищення ефективності прогнозування несприятливого перебігу гострого інфаркта міокарда та підвищення ефективності лікування на підставі вивчення СТ2.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого

Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а здобувач заслугує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

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



Ніконов В.В.

*Відгук
кадішмов
до спец. вченої
ради 1.Х. 2019р.
ч. секр. /*