

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, Іркіна Олега Ігоровича,
провідного наукового співробітника відділу реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка
М.Д.Стражеска» НАМН України»**

на дисертаційну роботу Петюніної Ольги Вячеславівни на тему: «Особливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Петюніної О.В. присвячена вирішенню актуального питання кардіології, а саме, прогнозуванню несприятливих подій після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST. Протягом останнього десятиріччя завдяки впровадженню ранньої реперфузії, нових діагностичних технологій, сучасної оптимальної медикаментозної терапії вдалося суттєво знизити ризик серцево-судинних ускладнень та поліпшити виживаність пацієнтів уГІМ з елевацією сегмента ST. Однак, це захворювання залишається основною причиною передчасної серцево-судинної смерті у світі. Рівень госпітальної летальності після успішного відновлення кровотоку у інфаркт-залежній артерії у пацієнтів на ГІМ з елевацією сегмента ST становить 5-7%, а рівень смертності упродовж першого року – 14-17%. Така ситуація складається завдяки розвитку ремоделювання лівого шлуночку через відсутність достатньої

перфузії міокарда після черезшкірного коронарного втручання. Розроблено цілий перелік предикторних шкал для прогнозування ризику в пацієнтів після ГІМ з елевацією сегмента ST (GRACE, TIMI), але нажаль, вони не задовольняють потреби клініцистів, тому існує загальна потреба в розробці нового інструментарію стратифікації ризику у зазначеній когорті пацієнтів. Нещодавно було розроблено перелік предикторних шкал, що базуються на вимірюванні рівнів біомаркерів, які відображують різні патобіологічні вісі еволюції ГІМ з елевацією сегмента ST та які необхідні для стратифікації пацієнтів зі ГІМ з елевацією сегмента ST у зоні ризику. Відомі дослідження, в яких розроблені комбінації циркулюючих біомаркерів (таких як тропонін-T та -I, sST2, натрійуретичні пептиди, галектин-3, металопротеїнази, фактор росту та диференцировки-15, проадреномедулін, MIF, C-реактивний протеїн, креатинін, ліпідний профіль), що залучені у багатомаркерні шкали для прогнозування ризику після ГІМ з елевацією сегмента ST. Також, у попередніх дослідженнях виявлено, що деякі генетичні біомаркери (однонуклеотидний поліморфізм (ОНП) промотерної ділянки гена ендотеліальної NO-синтази, альдостерон-синтази (CYP11B2), та гена рецептора R1 до ангіотензину-II (AT1R1), ОНП Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора – brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ОНП Lys198Asn гена ендотеліну-1 – EDN-1, добре асоціюються з розвитком післяінфарктного ремоделювання, раннім тромбозом стенту, рестенозом, мікросудинною обструкцією та феноменом no-reflow після ЧКВ. Однак, відмінна особливість біомаркерів як циркулюючих молекул, та генетичних поліморфізмів для ідентифікації пацієнтів підвищеного ризику серцево-судинної смерті або серцевої недостатності недостатньо глибоко досліджено серед пацієнтів зі ГІМ з елевацією сегмента ST після ЧКВ у контексті отримання додаткової переваги над добре вивченими клінічними предикторами та/або шкалами ризику (TIMI та GRACE шкали для ГІМ з елевацією сегмента ST), тому визначення дискримінативної сили нової оригінальної предикторної моделі для передбачення несприятливих подій у пацієнтів після ГІМ з елевацією сегмента ST з успішною реваскуляризацією є сучасним та актуальним напрямком.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана здобувачем відповідно до основного плану науково-дослідних робіт та виконана у рамках НДР: «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 відповідальним виконавцем теми.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації, базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу - даних комплексного обстеження 341 хворого на ГІМ з елевацією сегмента ST, оригінальному методологічному підході до формування клінічних груп з урахуванням сучасних і інформативних методик обстеження. Дисертантка використала методи статистичної обробки, завдяки дослідження мають високий рівень доказовості.

Результати, які отримала автор, співставні з останніми даними фахової вітчизняної і зарубіжної літератури. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Автором представлені відомості про апробацію отриманих результатів на зарубіжних та вітчизняних наукових конгресах і конференціях, впровадження в практику закладів охорони здоров'я, наукових установ, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень виконаного дослідження.

Наукова новизна та практична цінність отриманих результатів

Наукова новизна полягає у вирішенні проблеми покращення результатів прогнозу перебігу післяінфарктного періоду шляхом визначення зв'язку окремих циркулюючих біомаркерів, таких як макрофаг-інгібуючий фактор, розчинний

супресор туморогенезу-2, судинний фактор васкулогенезу-А та генетичних біомаркерів, якими є одонуклеотидні поліморфізми А1166С гена рецепторів R1 до ангіотензину II, Т344С гена СYP11В2 альдостерон-синтази, Т786С гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, Lys198Asn гена ендотеліну-1, Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактору з клініко-анатомічними характеристиками ГІМ з елевацією сегмента ST, перебігом захворювання, визначенням прогнозу розвитку ремоделювання міокардуЛШ та серцево-судинних ускладнень. Після окремих біомаркерів створено нову оригінальну предикторну модель шкали ризику, яка сконструйована з біомаркерів (генотип С786С поліморфізму Т786С гена ендотеліальної синтази оксиду азота, (Val66Met+Met66Met) поліморфізму Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактору, (А1166С+С1166С) поліморфізму А1166С гена рецепторів R1 до ангіотензину II, макрофаг-інгібуючого фактору $\geq 2792,7$ пг/мл, васкулоендотеліального фактору-А ≤ 172 пг/мл, розчинного супресору туморогенезу-2 ≥ 35 нг/мл), зважених згідно до їх предикторних коефіцієнтів. Доказано, що пацієнти зі ГІМ з елевацією сегмента ST з 6 та більше балами оригінальної моделі демонстрували гірший прогноз, ніж ті, що мали менше балів. Підтверджено, що нова оригінальна біомаркерна модель є кращою за стандартну, що включала TIMI+ СН за Killip \geq II + NT-промозковий натрійуретичний пептид – NT-проМНП > 300 пг/мл + тропонін I $> 0,05$ нг/мл.

Наукова новизна роботи підтверджена 3 деклараційними державними патентами України на корисну модель та 1 авторським правом на твір.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Результати дисертації опубліковано у 70 наукових працях: 34 статті, з них 23 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (5 одноосібно), зарубіжних – 11 (у тому числі 5 у журналах, які індексуються в базі SCOPUS, 4 – Web of Science), 3 державних Патента України на корисну модель, 1 авторське право на винахід; 32 роботи у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів,

науково-практичних конференцій та симпозіумів, серед яких 13 зарубіжних публікацій. Публікації повно висвітлюють основні положення дисертаційної роботи. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, ідентичні тим, які наведені в дисертаційній роботі.

Структура і обсяг дисертації

Дисертацію викладено літературною українською мовою, оформлено згідно до вимог ДАК України. Дисертаційна робота викладена на 376 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 13 рисунками і містить 64 таблиці (з них – 20 повних сторінок). Дисертація складається зі вступу, 8 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, клінічна характеристика, 4 розділи власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, додатків (16 стор). Список літератури містить 584 джерел (69 стор).

Вступ роботи присвячений актуальності дослідження, де повністю обґрунтована доцільність проведення роботи, сформульовані мета (підвищення ефективності прогнозування ремоделювання міокарда лівого шлуночку та клінічних подій у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST на підставі вивчення біомаркерів, поліморфних варіантів генів нейрогормональних систем з імунозапаленням та вираженістю преморбідних емоційних порушень) і завдання дисертаційної роботи. Кількість завдань дослідження – 8, що є цілком достатнім для повного відображення результатів докторської дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячено аналізу сучасних даних щодо циркулюючих біомаркерів імунозапалення, васкулогенезу, біомеханічного стресу, та однонуклеотидних поліморфізмів генів ендотеліальної функції та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також мозкового нейротрофічного фактору. Ретельно описані патофізіологічні особливості вище вказаних біомаркерів, їх дію на серцево-судинну систему, а саме: вивільнення, точка докладання, циркуляція у кровотоці, фізіологія, патофізіологія, що надає можливість створити уяву про їх значення при інфаркті міокарда.

В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» наведено клінічну характеристику обстежених хворих, описано методи обстеження хворих, використані лабораторні дослідження та методи статистичного аналізу. Методи відповідають сучасному науковому рівню, мають високий рівень доказовості, інформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

Результати власних досліджень наведені у 3-6 розділах. Розділ 3 складається з 9 підрозділів, у яких описані результати дослідження окремих біомаркерів та однонуклеотидних поліморфізмів, а саме – розподіл хворих на групи, характеристика факторів ризику, біомаркерів некрозу, стану коронарних судин за результатами коронароангіографії, показників гемодинаміки при надходженні та через 6 місяців спостереження. Розділ 4 складається з 5 підрозділів, у яких доведено значення окремих біомаркерів та однонуклеотидних поліморфізмів для прогнозування перебігу ремоделювання лівого шлуночку впродовж динамічного спостереження за хворими. Розділ 5 складається з 8 підрозділів, у яких проведено оцінку кінцевих точок через 6 місяців спостереження залежно від значення окремих циркулюючих біомаркерів та генотипів однонуклеотидних поліморфізмів. Розділ 6 присвячений новій мультимаркерній моделі прогнозування кінцевих точок у віддалений період після ГІМ з елевацією сегмента ST, яка за прогностичною силою перевищує існуючі.

У розділі 7 **«Узагальнення отриманих результатів»** представлені результати співставлення отриманих даних з сучасними літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням дисертаційної роботи. Вони обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення. На підставі проведених досліджень розроблені практичні рекомендації, які можна використовувати у закладах охорони здоров'я, навчальному процесі кафедр медичного університету, медичної академії післядипломної освіти.

Список літератури містить 584 джерел, з яких 460 - латиницею, 124 - кирилицею. Робота проілюстрована 64 таблицями та містить 13 рисунків. Дисертація за змістом, логікою викладу і оформленням не викликає зауважень.

Важливість для науки й практичного використання одержаних автором результатів, рекомендації щодо їх використання

Для виявлення хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST з загрозою виникнення патологічного ремоделювання міокарду ЛШ протягом 6 місяців після події з числа сучасних біомаркерів рекомендується визначення MIF, sST2, VEGF-A, поліморфізмів гена AT1R1 та C786C гена eNOS.

Для визначення проявів емоційного дистресу напередодні ГІМ з елевацією сегмента ST рекомендовано використання опитувальника DASS-21, в якому представлені характеристики категорій депресії, тривоги та стресу. Їх кількісні оцінки (тривоги > 9, депресії > 11, стресу > 13) дозволять передбачити розвиток кінцевих точок та своєчасно провести корекцію емоційного стану.

Для передбачення несприятливого прогнозу виникнення комбінованої кінцевої точки через 6 місяців після ГІМ з елевацією сегмента ST рекомендовано визначення динаміки структурно-функціональних показників міокарда, рівнів циркулюючих біомаркерів MIF, sST2, VEGF-A, поліморфізмів A1166C генів AT1R1, T786C гена eNOS, Val66Met гена BDNF з використанням оригінальної предикторної біомаркерної моделі шкали ризику.

Розробки дисертаційної роботи **впроваджено** до клінічної практики у ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України», Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1; Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра кардіології та функціональної діагностики; КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради; КЗ Чернівецький обласний кардіологічний диспансер; Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; Закарпатський обласний клінічний кардіодиспансер; Кіровоградська обласна лікарня.

Автореферат відповідає основному змісту дисертації, зауважень немає.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає, всі розділи оцінені позитивно.

При знайомстві з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Чому у дослідженні використовується оцінка кінцево діастолічного розміру, а не об'єму або індексу?
2. У дисертації проводиться оцінка E/A та E/e' – чому немає уніфікованої оцінки діастолічної дисфункції?
3. Чому обрані групи порівняння за ГЛШН Killip I-II проти III і IV, тобто об'єднали групу без ГЛШН та помірною ГЛШН?

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертаційна робота Петюніної Ольги Вячеславівни на тему: «Особливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, що полягає в підвищенні ефективності прогнозування клінічних подій у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST на підставі вивчення біомаркерів та поліморфних варіантів генів нейрогормональних систем з імунозапаленням та вираженістю преморбідних емоційних порушень.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація 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 24.07.2013р. № 567, та 19.08.2015р. №656, що пред'являються до докторських дисертацій за фахом 14.01.11 - «Кардіологія».

Офіційний опонент,

доктор медичних наук, провідний науковий
співробітник відділу реанімації та інтенсивної

терапії ДУ «Національний науковий центр

«Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска»

НАМН України»

 Іркін Олег Ігорович

