

ВІДГУК

офіційного опонента, провідного наукового співробітника відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професора Волкова Володимира Івановича на дисертаційну роботу Романової Валентини Олександрівни на тему: **«Оптимізація діагностики та лікування дестабілізації ішемічної хвороби серця на підставі визначення маркерів неспецифічного системного запалення та функції ендотелію»**, подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 Харківського національного медичного університету на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність теми

Серцево-судинні (СС) захворювання зайняли провідне місце серед усіх причин непрацездатності, інвалідизації й смертності населення, причому показники смертності від хвороб СС системи в Україні у віковій групі 65-74 років найвищі серед 30 європейських країн. Найбільш частою причиною СС смертності є ішемічна хвороба серця (ІХС). Прогноз хворих на ІХС залежить головним чином від прогресування коронарного атеросклерозу, його загострення та розвитку атеротромботичних ускладнень, причиною яких і, відповідно, розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) є дестабілізація атеросклеротичної бляшки. Тому визначення таких показників, які б дозволили передбачати розвиток ГКС чи діагностувати його у хворого до настання незворотних змін в міокарді є важливим.

Згідно сучасних даних, атеросклероз – це ряд послідовних клітинних і молекулярних реакцій, що свідчать про його запальну природу. Прийнято вважати, що активація локального запалення в атеросклеротичній бляшці є однією з головних причин її дестабілізації та руйнування, однак механізми дестабілізації бляшки, взаємозв'язок факторів запалення і деструкції залишаються недостатньо вивченими.

Відомо, що протизапальні й антиатерогенні властивості судинної стінки визначаються нормальним функціонуванням ендотелію, його здатністю продукувати і вивільняти оксид азоту. Несприятливий вплив факторів ризику атеросклерозу реалізується через дисфункцію ендотелію, причому можливість її розвитку підвищується в залежності від збільшення

загального числа факторів ризику у пацієнта та їх комбінації. Проте наявні відомості недостатньо охоплюють всі ланки функціональних змін ендотелію, їх взаємозв'язок з важкістю ІХС та її основними проявами.

Дослідження останніх років свідчать, що певну роль в розвитку та прогресуванні атеросклерозу й ІХС відіграє абдомінальний тип ожиріння. Згідно сучасних уявлень, біла жирова тканина може синтезувати різноманітні сигнальні молекули, котрі в переважній своїй більшості відносяться до адипокінів (адипонектин, лептин, резистин, грелін та ін.). Проте, незважаючи на значну кількість даних літератури щодо зв'язку лептину з ожирінням і метаболічними показниками, лише невелике число дослідників вивчали зв'язок між концентрацією лептину і ризиком розвитку та прогресування ІХС.

До теперішнього часу недостатньо вивчено вплив медикаментів, що використовуються для лікування атеросклерозу й ІХС, на виразність запального процесу. Відбувається доповнення і переосмислення дії традиційних препаратів з точки зору їх впливу на ендотелій, розкриваються механізми вазо- та органопротективної дії кардіоваскулярних препаратів.

Таким чином, не дивлячись на пильну увагу до проблеми атеросклерозу і пов'язаної з ним ІХС, залишаються недостатньо з'ясованими пріоритетні механізми їх виникнення, роль системного запалення у виникненні ендотеліальної дисфункції, ступінь їх взаємозв'язку, можливість використання індикаторів запально-деструктивних процесів в судинній стінці, дисфункції судинного ендотелію та ендокринної функції жирової тканини в якості діагностичних і прогностичних критеріїв.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота Романової В.О., метою якої є підвищення ефективності лікування хворих на підставі визначення клініко-прогностичної значимості показників неспецифічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції, ендокринної функції жирової тканини у формуванні клінічних варіантів перебігу ІХС, є актуальною і має теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та

можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією», номер державної реєстрації 0113U007670. Дисертант є співвиконавцем даної теми.

Рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їх вірогідність

Дисертація Романової В.О. є закінченою науковою роботою, яка виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень Гельсінської декларації та чинного законодавства України про питання біоетики медичних досліджень. Робота представляє собою проспективне дослідження, що базується на аналізі даних, отриманих при обстеженні 173 хворих на ІХС, які початково знаходились на стаціонарному лікуванні і в подальшому спостерігалися амбулаторно протягом 24 місяців. Склад контрольної групи був репрезентативним, співставним за віком і статтю. До аналізу залучено достатню кількість сучасної літератури (265 джерел) переважно іноземних авторів.

Таким чином, наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень. Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності до сучасних класифікацій. Сформовані групи за кількістю хворих достатні для одержання достовірних результатів. Використані в роботі інструментальні та лабораторні методи дослідження в цілому відповідають світовому рівню, є високоінформативними і відтворюваними. Обробка фактичних даних виконана з використанням адекватних статистичних методів (параметрична та непараметрична статистика, багатофакторний та кореляційний аналіз), що дозволило забезпечити різнобічний аналіз окремих показників та їх сукупності для обґрунтування положень дисертації щодо механізмів прогресування, оптимізації діагностики, прогнозування та лікування ІХС.

Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про достовірність викладених у дисертації наукових положень. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані, відповідають поставленим задачам і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом у рамках одного дослідження вперше у хворих на ІХС

проведене одночасне комплексне вивчення критеріїв основних патогенетичних механізмів атеросклерозу: неспецифічного системного запалення, дисфункції судинного ендотелію, ліпід-транспортної системи крові, ендокринної функції жирової тканини з метою уточнення механізмів дестабілізації ІХС. На підставі отриманих даних встановлено патогенетичний зв'язок маркерів запалення й ендогенної деструкції, визначених в крові, з прогресуванням атеросклеротичного процесу, розвитком пошкодження атеросклеротичної бляшки і виникненням гострих атеротромботичних подій. Виділені найбільш значимі біохімічні критерії дестабілізації ІХС та їх констеляції. Для досліджуваних біомаркерів встановлені точки відсікання, що дозволило автору вперше виділити не тільки групи пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС або її дестабілізацією, але і визначити «сіру зону» – пацієнтів з можливою дестабілізацією двох ступенів виразності. Показано, що високий ступінь можливості дестабілізації процесу визначає необхідність більш ретельного спостереження й активації терапії у таких пацієнтів.

Вперше в проспективному двохрічному дослідженні хворих з різними варіантами перебігу ІХС оцінено прогностичне значення показників неспецифічного системного запалення, дисфункції ендотелію, ліпідно-транспортної системи крові, ендокринної функції жирової тканини як факторів кардіоваскулярного ризику. Встановлено, що при довготривалому прогнозі у хворих зі стабільною ІХС незалежною прогностичною ознакою повторних СС подій є рівень hsCRP, в той час як в групі хворих з ГКС – рівень TNF- α , визначений в першу добу госпіталізації.

Розширено наукові дані щодо особливостей перебігу коморбідної патології ІХС і артеріальної гіпертензії (АГ): уточнений вплив АГ у хворих на ІХС на досліджувані показники неспецифічного латентного судинного запалення, функції ендотелію й ендокринної функції жирової тканини.

Розроблена автором прогностична модель, що базується на паралельній оцінці маркерів ендотеліальної дисфункції, системного запалення й ендокринної функції жирової тканини дозволила виділити групи високого ризику для проведення ефективних індивідуалізованих профілактичних заходів, направлених на попередження прогресування захворювання і зниження смертності.

Таким чином, завдяки проведеному здобувачем науковому дослідженню отримано нові дані про значення показників запально-

деструктивного процесу (рівня hsCRP, TNF- α , PAPP-A), дисфункції ендотелію (рівня ET-1, молекул адгезії – sVCAM), ендокринної функції жирової тканини (вміст лептину в сироватці крові, лептинорезистентність) в якості маркерів потенційно несприятливого клінічного перебігу у хворих на ІХС, висвітлено зв'язок їх високих сироваткових рівнів із дестабілізацією процесу і прогнозом захворювання. Отримані результати розширюють уявлення про роль неспецифічного латентного запалення у розвитку ендотеліальної дисфункції та порушень ендокринної функції жирової тканини і метаболізму ліпідів у хворих на ІХС.

Результати дослідження змін маркерів системної запальної відповіді, функції судинного ендотелію і жирової тканини на фоні стандартної терапії розширили існуючі уявлення щодо протизапального й ендотеліотропного ефекту препаратів, які відносяться до оптимальної медикаментозної терапії ІХС. Визначення впливу нового ендотеліопротективного препарату, який представляє собою фіксовану комбінацію γ -бутиробетаїну і мельдонію, на різні функції ендотелію і маркери системного запалення констатувала ефективність його застосування у хворих з різними клінічними варіантами перебігу ІХС.

Вищенаведені дані переконливо свідчать про новизну виконаного наукового дослідження. Наукова новизна роботи підтверджена державними патентами на корисну модель «Спосіб оптимізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця» (№126314 від 11.06.2018, бюл. №11) та «Спосіб визначення дестабілізації перебігу захворювання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця» (№127360 від 25.07.2018, бюл. №14).

Практичне значення отриманих результатів, основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій

Основні наукові положення, сформульовані у дисертаційній роботі, мають суттєву практичну спрямованість, доповнюють рівень знань щодо механізмів дестабілізації процесу у хворих на ІХС, у тому числі за наявності коморбідності з АГ. Проведення комплексного обстеження з оцінюванням параметрів запально-деструктивного процесу та дисфункції судинного ендотелію дає змогу розширити можливості ранньої діагностики загострення захворювання та покращити прогнозування клінічного перебігу, що запобігає розвитку ускладнень та інвалідизації хворих зазначеної когорти. Для оптимізації і диференційованого підходу до терапії рекомендовано виділення груп з різним ступенем дестабілізації процесу: «визначеною», «можливою» та

«без дестабілізації» (стабільний перебіг). Обґрунтована доцільність призначення хворим на ІХС, як зі стабільним, так і нестабільним перебігом, фіксованої комбінації γ -бутиробетаїну і мельдонію, яка сприяє покращенню стану хворих за даними Сіетлського опитувальника та позитивно впливає на функціональний стан ендотелію і маркери системного запалення.

Основні результати дослідження впроваджені в практику кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова, кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», експертного відділення НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кардіологічного відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, денного стаціонару Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України», ревматологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та ревматологічного відділення Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дослідження використовуються в науково-педагогічному процесі на медичному факультеті №1 і №2 та на факультеті післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, медичному факультеті ДВНЗ «Буковинський державний медичний університет», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 26 наукових праць, в тому числі: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземних журналах (Польща і Болгарія) і 2 статті в журналах, що входять до наукометричної бази Scopus; 3 статті в моноавторстві, 17 публікацій в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Розроблено та затверджено 2 патенти України на корисну модель. Публікації автора повністю розкривають основний зміст дисертаційної роботи. Автореферат написаний українською мовою, відповідає сучасним вимогам, викладений на 24 сторінках. Результати, викладені в опублікованих працях та в авторефераті, ідентичні наведеним у дисертації.

Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях, у тому числі на Європейських конгресах з атеросклерозу (м. Прага, 2017 та м. Лісабон, 2018), Європейському конгресі кардіологів (м. Барселона, 2017), Міжнародному симпозиумі з атеросклерозу (м. Торонто, 2018), Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2014-2018).

Структура та об'єм дисертації

Дисертація побудована за класичним принципом, викладена на 241 сторінках друкованого тексту та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу клінічної характеристики хворих і методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (265 найменувань, з яких 166 латиницею) та 2 додатків. Всі розділи роботи за науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, відповідають вимогам до дисертаційних досліджень. Розділи завершуються коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал. Робота ілюстрована 41 таблицями та 23 рисунками.

В **анотації** у стислій формі викладена вся інформація, що представлена у дисертаційній роботі. Анотації оформлені згідно з вимогами МОН України щодо оформлення дисертаційних досліджень, у т.ч. англійською мовою.

У **вступі** визначено актуальність теми дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, викладено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, визначено напрямки основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації. Вступ до наукової роботи написано лаконічно, чітко.

1-ий розділ присвячений огляду літератури, в якому висвітлено розвиток уявлень та наведений аналіз сучасних поглядів на патогенетичні механізми виникнення і дестабілізації ІХС й атеросклерозу. Розділ складається з 5 підрозділів, в яких послідовно розглядаються значення системного судинного запалення і маркера пошкодження атеросклеротичної бляшки – Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), як факторів виникнення і прогресування атеросклерозу й ІХС, роль ендотеліальної дисфункції у дестабілізації захворювання, сучасні погляди на роль ліпідів у патогенезі атеросклерозу та їх

зв'язок з субклінічним судинним запаленням, уявлення про жирову тканину та її роль як джерела біологічно активних речовин – адипокінів, в патогенезі ІХС, сучасні підходи до лікування хворих на ІХС; проаналізована значимість визначення маркерів гуморальних порушень у прогнозуванні перебігу ІХС. Розділ написаний достатньо докладно і свідчить про вміння автора аналізувати джерела сучасної наукової літератури.

2-ий розділ роботи висвітлює матеріали та методи дослідження: наведено дизайн дослідження, критерії включення і виключення, клінічна характеристика хворих, описані методи дослідження, що були використані при виконанні роботи, та методи статистичної обробки отриманих даних.

У **розділі 3**, який складається з 3-х підрозділів, дисертантом показано, що ступінь змін біохімічних індикаторів виразності неспецифічного запалення і деструкції у хворих на ІХС асоціюється з особливостями перебігу захворювання і його важкістю. Дисертантом встановлено, що про дестабілізацію атеросклеротичного процесу і можливість розвитку гострого коронарного синдрому може свідчити зростання рівнів hsCRP, TNF- α , PAPP-A, в той час як ефективність визначення рівня фібриногену в крові, як загально прийнятого критерію запалення, для оцінки дестабілізації процесу значно поступається іншим досліджуваним біомаркерам запалення.

Розділ 4-ий присвячено оцінці функціонального стану ендотелію у хворих з різними варіантами перебігу ІХС. Крім загальноприйнятої оцінки вазорегулюючої функції ендотелію шляхом вивчення потік-залежної вазодилатації (проба Celermajer D.S. et al.), дисертантом проведено визначення в крові найбільш потужного ендотеліального вазоконстриктора – ендотеліну-1 (ET-1) і встановлено, що порушення ендотелій-залежної вазодилатації за даними проби з реактивною гіперемією і рівень ET-1 в крові знаходяться у прямій залежності від важкості клінічного стану хворих на ІХС. Виявлені відмінності рівнів показника адгезивної функції ендотелію sVCAM-1 між пацієнтами з ГКС і стабільною ІХС, а також наявність асоціації їх рівнів з вмістом hsCRP і TNF- α дали дисертанту можливість оцінювати рівень sVCAM-1 як маркер прогресування ІХС й атеросклерозу та як один із предикторів розвитку атеротромбозу коронарних судин.

У **5-му розділі** дисертантом проведено аналіз змін показників ендокринної функції жирової тканини і ліпідів крові при різних клінічних варіантах перебігу ІХС та оцінка можливості використання цих показників в

якості критеріїв дестабілізації захворювання. Вивчення вмісту лептину в крові з урахуванням комплексного аналізу його взаємодії з індикаторами запалення і ліпідним профілем крові у пацієнтів з різними клінічними варіантами ІХС, дозволило автору розробити додаткові діагностичні і прогностичні критерії загострення ІХС.

Найбільший інтерес представляє **6-ий розділ** дисертаційної роботи, в якому дисертант, на підставі ретельного клінічного та статистичного аналізу даних, отриманих в процесі проспективного дослідження, визначає критерії дестабілізації процесу і прогнозу перебігу захворювання у хворих на ІХС. Співставлення біомаркерів запалення, ендотеліальної дисфункції і ліпідного складу крові з клінічними особливостями перебігу ІХС дозволило дисертанту виділити найбільш значущі критерії і встановити їх точки відсікання не тільки для вірогідної, але й для можливої дестабілізації захворювання, та їх найбільш інформативні констеляції.

В процесі 2-річного спостереження здобувачем показано, що СС події спостерігалися достовірно частіше в групі пацієнтів з ІХС з вихідним підвищеним рівнем біомаркерів запалення й ендотеліальної дисфункції порівняно з особами, у яких рівень біомаркерів був у межах референтних величин. За результатами регресійного аналізу, найбільшою передбачуваною цінністю в плані ймовірності настання несприятливих подій, поруч з такими клінічними показниками, як вихідне зниження фракції викиду, наявність гострого інфаркту міокарда перед початком дослідження, володіє підвищення рівнів TNF- α , hsCRP, PAPP-A, sVCAM та в меншій мірі ET-1 і лептину.

У **7-му розділі** дисертації висвітлено вплив медикаментозної терапії на патогенетичні механізми розвитку та прогресування атеросклерозу та ІХС. Для підвищення об'єктивності та уніфікації оцінки динаміки стану хворих під впливом лікування, дисертантом використано Сіетлський опитувальник, що дало можливість оцінювати ефективність лікування не тільки лікарем, але й пацієнтом. Досить цікавими є результати спостереження за ефективністю лікування при включенні в комплексну оптимальну медикаментозну терапію, що призначалась відповідно існуючим рекомендаціям, нової фіксованої комбінації мельдонію і γ -бутиробетаїну. Дисертантом показано, що призначення цієї фіксованої комбінації сприяє не тільки підвищенню ефективності лікування за даними Сіетлського опитувальника, але й більш суттєвому позитивному впливу на показники функції судинного ендотелію.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» підведений підсумок проведених досліджень, виділені основні моменти та найбільш суттєві результати, що відображають отримані автором дані. Дисертант всебічно підійшла до обговорення отриманих результатів та до їх співставлення з існуючими літературними даними.

Узагальнення результатів дозволило здобувачеві краще обґрунтувати отримані **висновки та практичні рекомендації**, які відображають основні наукові положення та отримані результати проведених клінічних і параклінічних досліджень, є логічним завершенням дисертаційної роботи, сформульовані чітко, повністю відповідають поставленим завданням та володіють безумовною науковою новизною.

Список використаних джерел містить 265 джерел, з яких 166 – латиницею. Більшість джерел літератури опубліковані в останні 5-10 років.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками. Використаний ілюстративний матеріал дозволяє краще зрозуміти суть дисертаційної роботи.

Дисертація написана літературною українською мовою. В цілому робота за структурою, змістом, логічністю викладення й оформленням не викликає зауважень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися обсягу роботи, громіздкості деяких таблиць, поодиноких стилістичних помилок були виправлені дисертантом на етапі попереднього рецензування роботи в процесі апробації дисертації. Зауваження не носять принципового характеру і, в цілому, не впливають на якість серйозного методично правильно проведеного дослідження.

У ході аналізу наукового дослідження виникли окремі питання, що є цікавими для дискусії:

1. За якими ознаками відносили хворих на ІХС до груп «без дестабілізації», «з достовірною дестабілізацією» та «можливою дестабілізацією»?
2. Яка патофізіологічна роль лептинорезистентності у пацієнтів з серцево-судинною патологією?

Висновок

Дисертаційна робота Романової Валентини Олександрівни на тему: «Оптимізація діагностики та лікування дестабілізації ішемічної хвороби серця на підставі визначення маркерів неспецифічного системного запалення та функції ендотелію», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методичному рівні, яке вирішує конкретну сучасну науково-прикладну проблему кардіології – оптимізацію діагностики та лікування дестабілізації ішемічної хвороби серця на підставі визначення маркерів неспецифічного системного запалення та функції ендотелію.

За своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, обґрунтованістю і достовірним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях, обсягом виконаного дослідження та практичним значенням отриманих результатів робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та №656 від 19 серпня 2015 р. щодо кандидатських дисертації, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

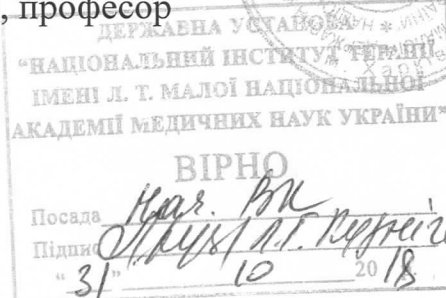
Провідний науковий співробітник відділу
атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої

Національної академії медичних наук України»,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор



Волков В.І.