

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділом профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професора М.П. Копиці на дисертаційну роботу Мінухіної Діани Валеріївни «Прогностичне значення інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну у розвитку гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу», яка представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.002 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Актуальність теми. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) — лідер серед причин смертності розвинутих країн 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 серцево-судинної смерті, 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 десятиріччями 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, зокрема цукровий діабет 2 типу (ЦД 2Т), залишаються несприятливим

фактором серцево-судинного ризику при поєднанні ГІМ та порушень вуглеводного обміну. Нез'ясованим залишаються питання щодо встановлення патогенетичної та прогностичної ролі деяких маркерів міжклітинних взаємодій у віддаленому післяінфарктному періоді у хворих, що мають супутній ЦД 2Т.

Представлена на розгляд дисертаційна робота присвячена оптимізації прогнозування перебігу ГІМ з елевацією сегменту ST на підставі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції - інгібітора активатора плазміногену 1 (ІАП-1), асиметричного диметиларгініну (АДМА) та ендотеліальної NO синтази (eNOS) у хворих з ЦД 2Т.

Тромбоз, індукований розривом атеросклеротичної бляшки і подальша дистальна тромбоемболія призводить до розвитку ГІМ. Утворення тромбів регулюється фібринолітичною системою, що запобігає розвитку люмінальної оклюзії. Перевага інгібіторів фібринолізу над його активаторами може розглядатися в якості факторів ризику розвитку атеросклерозу і інфаркту міокарда, тому ІАП-1 відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань. Клінічні дослідження показали позитивну кореляцію між підвищенням рівня ІАП-1 і атеротромбозом.

Недостатній фібриноліз, обумовлений підвищенням рівня ІАП-1, пов'язаний з високим ризиком розвитку інфаркту міокарда. В той же час було показано, що збільшення його рівня позитивно корелює з ризиком серцево-судинних подій у хворих з наявністю резистентності до інсуліну. Більш того, висока концентрація в плазмі ІАП-1 вважається предиктором інфаркту міокарда.

Дослідження останніх років показали важливу роль ІАП-1 та АДМА як нових маркерів атеротромбозу та дисфункції ендотелію при ГІМ та ЦД 2Т, що потребує подальшого детального вивчення цих показників у хворих з метою визначення їх патогенетичної ролі та прогностичної цінності при ГІМ та ЦД 2 типу.

Представлена на розгляд дисертаційна робота присвячена встановленню ролі ІАП-1 і АДМА у патогенезі атеротромбозу і ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений цукровим діабетом 2 типу. Доповнено наукові дані щодо впливу реперфузійної стратегії лікування ГІМ з елевацією сегмента ST шляхом ангіопластики/стентування інфаркт-залежної коронарної артерії на динаміку маркерів ІАП-1, АДМА та eNOS на 10-14 добу ГІМ.

В роботі доповнені дослідження щодо стратифікації ризику хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2Т у вигляді математичної моделі прогнозування повторного інфаркту міокарда у даної когорти хворих, що сприяє покращенню діагностики та попередженню розвитку ускладнень.

Розроблено та впроваджено в практику нові способи прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих на гострий інфаркт міокарда, які оформлені у вигляді 3 патентів.

Саме тому, представлена роботи, яка присвячена підвищенню ефективності діагностики та прогнозування несприятливого перебігу хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2Т на підставі оцінки маркерів ендотеліальної дисфункції та атеротромбозу – ІАП-1, АДМА, eNOS, є актуальною та науково обґрунтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університета 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.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу,

діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017–2019 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 зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який налічує 218 наукових публікацій, переважно англомовних – 134. Дисертацію ілюстровано 41 таблицею та 14 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 чотирьох основних напрямків дисертаційного дослідження. У главі 1 огляду літератури висвітлено особливості розвитку та перебігу ГІМ за наявності супутнього ЦД 2Т та відображено патогенетичне значення маркерів ендотеліальної дисфункції та атеротромбозу у перебігу ГІМ із супутнім ЦД 2Т. Глава 2 огляду літератури присвячена висвітленню ролі гіперінсулінемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності на перебіг та прогноз гострого інфаркту міокарда. Третя глава огляду літератури відображає сучасні підходи до лікування гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу. У главі 4 огляду літератури висвітлено досягнення та перспективи прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда.

Огляд літератури має чіткий лаконічний підхід та представляє наукову обґрунтованість дослідження обраних маркерів в генезі ГІМ. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні

закономірності змін рівня інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» авторка висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження, лікувальні тактики обстежених відповідають протоколам надання медичної допомоги цього контингенту хворих.

У розділах власних спостережень (розділи 3-5) дисертанткою на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу має місце значення підвищення рівнів інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну, порівняно з хворими без ЦД 2 типу, що має важливе значення у розвитку серцево-судинних ускладнень; оцінено вплив проведення стентування на зазначені показники; розроблено модель прогнозування розвитку повторного інфаркту міокарда.

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 Мінухіної Д.В. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Бабаджан В. Д.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну у прогнозуванні повторного інфаркту міокарда на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення рівнів інгібітора активатора

плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати появу несприятливих кардіоваскулярних ускладнень, а саме повторного інфаркту міокарда протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли інфаркт міокарда на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу.

Таким чином, дисертація Мінухіної Д.В. 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 прогнозування гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі на основі системного підходу розширено наукові дані щодо ролі маркерів ендотеліальної дисфункції та атеротромбозу (інгібітора активатора плазміногену 1 типу, асиметричного диметиларгініну, ендотеліальної синтази оксиду азоту) та інсулінорезистентності в прогнозуванні перебігу ГІМ з елевацією сегмента ST у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Уточнено наукові щодо стану функції ендотелію на основі оцінки ІАП-1 та АДМА за умов наявності цукрового діабету 2 типу у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST.

Встановлено зв'язок між рівнями ІАП-1, АДМА та порушеннями ліпідного, вуглеводного обмінів у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST та супутнім ЦД 2Т.

Набула подальший розвиток оцінка високої діагностичної цінності індексу інсулінорезистентності QUICKI щодо визначення ступеня її виразності у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST та ЦД 2Т.

Доведено роль ІАП-1 та АДМА у якості предикторів розвитку повторного інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу

Розроблено алгоритм прогнозування повторного інфаркта міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу на підставі відношення до кластерів ризику за допомогою визначення загальноприйнятих показників ліпідного та вуглеводного обмінів, рівнів ІАП-1 та АДМА.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда і супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження», № 127058, UA, МПК (2006.01) G01N 33/50 від 10.07.2018 р., Бюл. № 13; «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений цукровим діабетом 2 типу» № 127874, UA, МПК (2006.01) G01N 33/53 від 27.08.2018 р., Бюл. №16; Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу» № 95-2018.

Практичне значення. Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції та атеротромбозу, а саме, інгібітора активатора плазміногену 1 типу та АДМА патогенетичні ланки дисфункції ендотелію у відповідь на розвиток атеротромбозу у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та супутнім цукровим діабетом 2 типу, що сприяє підвищенню ефективності діагностики стану ендотелію у даної групи хворих.

З метою оптимізації прогнозування розвитку кардіоваскулярних ускладнень, а саме, повторного інфаркту міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та цукровим діабетом 2 типу рекомендовано визначення рівні інгібітора активатора плазміногену 1 типу, асиметричного диметиларгініну, кінцевого діастолічного об'єму, МВ-КФК, які при рівнях $\geq 68,59 \pm 6,59$ нг/мл, $\geq 1,75$ мкмоль/л, ≥ 180 мл, ≥ 300 Ед/л відповідно демонструють предикторні властивості щодо виникнення

повторного інфаркта міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Використання лікарями-кардіологами, лікарями-терапевтами стратегії прогнозування повторного інфаркта міокарда сприяє оптимізації прогнозу повторного інфаркту міокарда на підставі визначення інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну у хворих із цукровим діабетом 2 типу.

На підставі отриманих результатів розроблено та затверджено інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 95-2018 МОЗ України під назвою «Спосіб прогнозування розвитку повторного Q–позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу».

Результати дослідження впроваджені в роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України», ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», кардіологічного відділення КЗОЗ «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний Центр» м. Івано-Франківськ, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, що підтверджено актами впровадження.

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 ім. академіка Л.Т.Малої ХНМУ, на кафедрі внутрішніх хвороб, загальної практики- сімейної медицини та реабілітації ХНУ ім. В.Н.Каразіна, на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського.

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 Мінухіної Д.В. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 130 хворих на гострий інфаркт міокарда, серед яких було 73 пацієнта з супутнім ЦД 2 типу.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його авторка, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення ІАП-1, АДМА методом імуноферментного аналізу, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру; ехокардіографічне дослідження усім хворим, яких було включено до дослідження. Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу (критерій Тьюкі, критерій Шапіро-Уїлкса, метод ієрархічного кластерного аналізу) та використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010 і тріал-версія STATISTICA 13.3 EN. 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 результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів-кардіологів та терапевтів, які переважно мають справу з хворими на гострий інфаркт міокарда, діагностують і лікують поєднану патологію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. За темою дисертації опубліковано 30 наукові праці, з них 7 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, 1 патент України на винахід, 20 тез у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Оpubліковані 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, часті повтори, надмірна деталізація достатньо відомих даних (повне представлення наказів, класифікацій та ін.). Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного та науково-практичного значення.

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

Які критерії діагностики повторного інфаркту міокарда використовувалась у вашій роботі?

Як ви поясните високу частоту повторного інфаркту міокарда при наявності сучасних методів лікування?

Ви стверджуєте, що підвищення АДМА зв'язано з порушенням перфузії міокарда? Обґрунтуйте патогенетичні механізми такого зв'язку та які методи оцінки перфузії використовуються на практиці?

Заключення.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Мінухіної Д. В. «Прогностичне значення інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну у розвитку гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу»,

виконана під керівництвом д.мед.н., професора В. Д. Бабаджана, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання – оптимізацію діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі оцінки маркерів ендотеліальної дисфункції та атеротромбозу – інгібітора активатора плазміногену 1 типу, асиметричного диметиларгініну, ендотеліальної синтази оксиду азоту та їх прогностичного значення у розвитку ускладнень гострого інфаркта міокарда.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Мінухіної Д. В. «Прогностичне значення інгібітора активатора плазміногену 1 типу та асиметричного диметиларгініну у розвитку гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу» відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

завідувач відділом профілактики та

лікування невідкладних станів

ДУ «Національний інститут терапії

імені Л.Т.Малої НАМН України

доктор медичних наук, професор

Копиця М.П. Копиця

