

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, член-кореспондента НАМН України, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України **Нетяженка Василя Захаровича** на дисертаційну роботу Сопка Олександра Олександровича «Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її корекції», представленої до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія у спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 при Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України.

Актуальність обраної теми та її зв’язок з науковими програмами

Кардіоваскулярна патологія є провідною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства. Її внесок у загальну структуру смертності в розвинутих країнах світу сягає 50 %, в той час як в Україні кардіоваскулярна смертність становить близько 67 %. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) значною мірою визначає загальну смертність від серцево-судинних захворювань в Україні та в усьому світі. Слід зауважити, що очікуваного зниження показників смертності ще не вдалось досягти не дивлячись на високотехнологічні процедури, зокрема ранню механічну реперфузію з ургентним стентуванням інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії (ІОКА). Проте, успіхи у зниженні летальності пацієнтів на ГІМ стали можливими завдяки впровадженню фармакоінвазивної стратегії відповідно до протоколів та стандартів лікування.

Відомо, що на перебіг гострого коронарного синдрому (ГКС) суттєвий вплив мають супутні захворювання, серед яких окремо виділено ураження нирок. Дисфункція нирок (ДН) є чи не одним із несприятливих прогностичних факторів серед хворих на цукровий діабет (ЦД), артеріальну гіпертензію(АГ) та інші судинні захворювання. Останніми роками все більше накопичується даних про вплив дисфункції нирок на перебіг ІМ. Так, Vasaiwala та співавтори

у 80 % хворих з гострим ІМ, виявивши зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 90 мл/хв/1,73 м² довели, що дисфункція нирок є незалежним фактором ризику летальності.

Останніми роками виявлений взаємозв'язок ниркової дисфункції зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка, синдромом гострої серцевої недостатності, наступним формуванням прогресуючої застійної серцевої недостатності (СН) і повторним ГІМ. Проте, в сучасній літературі практично відсутні відомості щодо впливу порушень ниркової функції на розвиток ускладнень ГІМ у пацієнтів із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Таким чином, поглиблення уявлень про клінічну і прогностичну значущість порушення функціонального стану нирок у пацієнтів з ГІМ (без гострої лівошлуночкової недостатності), а також пошук напрямів його фармакотерапевтичної корекції, – завдання, яким присвячена дисертаційна робота Сопка Олександра Олександровича, – є актуальними і своєчасними напрямами наукових досліджень не лише в Україні, а й в усьому світі, а також перспективними з огляду на можливість практичного впровадження. Дисертаційна робота виконана в Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України відповідно до плану науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії: «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» (№ держреєстрації 0113U002056). Здобувач є співвиконавцем цього дослідження.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота Сопка О.О. ґрунтується на ретроспективному аналізі 467 медичних карт стаціонарних хворих з гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST впродовж 10 років спостереження; обстеженні та

лікуванні 122 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України. Більшій частині хворих було проведено коронаровентрикулографію (КВГ), стентування інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії з подальшим медикаментозним лікуванням відповідно до протоколів і стандартів і з відслідковуванням інформації в подальшому на протязі 3 років у 358 хворих (76,6%).

За кінцеві точки були прийняті нефатальний гострий інфаркт міокарда (ГІМ), серцево-судинна смертність (ССС) та за комбіновану - ГІМ та ССС. Хворі були розподілені на дві групи в залежності від ШКФ: І А група – 355 осіб із зниженою ШКФ 45-89 мл/хв / 1,73 м² у першу добу ГІМ, І Б група 132 особи із нормальнюю ШКФ. Розподіл здійснювався на підставі класифікації хронічної хвороби нирок (ХХН). При динамічному спостереженні на 7-й день захворювання зниження ШКФ понад 20% вказувало на прогресивне погіршення функції нирок (ПФН) впродовж госпітального періоду. Ці хворі, які склали ІІ групу були розподілені на ІІА - 98 хворих із виявленим ПФН і ІІБ- 369 хворих без такої.

Надалі з бази даних, які були використані на першому етапі за допомогою автоматизованого алгоритму підбору підставних пар- випадків були відібрані 2 групи пацієнтів (у співвідношенні 1:1) - 24 пари. Хворі 1 групи отримували ін'єкційну форму кверцетину, в той час як пацієнти 2 групи, а це 24 особи, які не отримували досліджуваної терапії склали групу контролю.

На 2-му етапі роботи для встановлення клініко-патогенетичних механізмів ПФН було обстежено 122 особи, які поступили в перші 4,3 години від розвитку захворювання і були розподілені на 3 групи : 1 група при збереженні ШКФ, 2 група - ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м², 3 група- ШКФ-45-59 мл/хв/1,73 м². При цьому 32 обстежуваним хворим і 10 особам контрольної групи, без верифікованої IXС проводили визначення рівня ряду кардіоспефічних мікроРНК. Ці пацієнти -20 хворих 1 групи отримували

стандартну терапію та водорозчинний кверцетин, 12 осіб групи 2 - отримували стандартну терапію впродовж госпітального періоду.

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, що відповідають вимогам, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Обрані методи дослідження та їх аналіз цілком відповідають меті та завданням дослідження, їх інформативність і достовірність не викликають сумнівів. Для виявлення особливостей кардіогемодинаміки, використовували ехокардіографію на ультразвуковому сканері "IMAGIC Agile" (Франція), Для визначення функції ендотелія використовували манжеткову пробу з вивченням ендотелійзалежної вазодилатації при допомозі УЗД лінійним датчиком. ШКФ оцінювалась за допомогою формули MDRD, мікро-РНК у плазмі крові, ізольованих мононуклеарах і тромбоцитах визначалась полімеразною ланцюговою реакцією. Повторне обстеження хворих дозволило об'єктивно оцінити клінічний перебіг гострого інфаркту та дисфункцію нирок.

Аналіз отриманих результатів виконано із застосуванням адекватних методів математичної статистики із дотриманням вимог до медико-біологічних досліджень та сучасного програмного забезпечення.

Узагальнення даних, які відображені в первинній документації, дали можливість сформулювати основні положення дисертації. Достовірність даних первинного матеріалу перевірена на всіх етапах розгляду роботи.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, отриманих автором в результаті обробки первинного матеріалу, забезпечена за допомогою пакета статистичних програм.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертаційна робота Сопка О.О. «Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її корекції», метою якої є вдосконалення підходів до ведення хворих на ГІМ

шляхом покращення діагностики дисфункції нирок, вивчення її клініко-прогностичної ролі та можливостей терапевтичної корекції полягала в оцінці розповсюдженості ДН серед хворих на ГІМ і вивчені її взаємозв'язку з клініко-анамнестичними даними, ускладненнями госпітального та післягоспітального перебігу, досліджені лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів на ГІМ та різними ступенями ПФН. Автором доведена доцільність динамічної оцінки функції нирок з виявленням її погіршення (зниження ШКФ на 20% і більше), проведення проби з ендотелій-залежною вазодилатацією для виділення хворих з ризиком розвитку і прогресування ДН в ранньому післяінфарктному періоді, визначення рівня мікроРНК-155 в мононуклеарах, призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину.

Практичне значення отриманих результатів

В дисертації доведена доцільність динамічної оцінки функції нирок (зниження ШКФ на 20% і більше) хворим на ГІМ та рекомендовано визначення рівня мікроРНК-155 в мононуклеарах в якості маркера нефропротекторної дії медикаментозних засобів у хворих на ГІМ.

Результати дослідження впроваджені в роботу відділення анестезіології та інтенсивної терапії центру стаціонарної допомоги ДНУ “НПЦ ПКМ” ДУС, терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками центру стаціонарної допомоги ДНУ “НПЦ ПКМ” ДУС, відділення відновлювального лікування та кардіологічної реабілітації, ДП “Санаторій “Конча Заспа”, відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України.

Зміст дисертації та її завершеність

Дисертаційна робота Сопка О.О. «Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її

корекції», викладена на 163 сторінках друкованого тексту і проілюстрована 25 таблицями та 5 рисунками. Дисертація написана українською мовою, її структура відповідає вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 і включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Список використаних джерел містить 188 найменувань, серед них 28 кирилицею та 160 латиницею. Оформлення та структура дисертації відповідають вимогам ДАК.

За структурою та обсягом дисертація та автореферат відповідають вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання...» щодо кандидатських дисертацій за фахом 14.01.11 – кардіологія.

У вступі здобувач чітко окреслює актуальність проблеми, визначає мету, завдання, методи дослідження, відображає наукову новизну та практичну значимість одержаних даних.

В огляді літератури приводяться дані, за характером подачі та висвітлення котрих, стає зрозумілою позиція дисертанта з розглянутих питань та наукова сутність проблеми. Проведений аналіз бібліографічних даних вказує на актуальність обраної теми науково-дослідної роботи, з посиланнями на результати сучасних міжнародних досліджень. Викладення матеріалу в цьому розділі є послідовним, логічним зі збереженням провідної думки.

Немає зауважень також до другого розділу роботи «Матеріали та методи дослідження» в якому детально описується об'єкт дисертаційного дослідження, характеристика хворих з їх розподілом на групи; ретельно описані клініко-інструментальні методи, використані в дисертаційній роботі. Всі методики стандартизовані. Статистична обробка отриманих даних виконана на сучасному рівні з використанням пакету прикладних програм.

В третьому розділі - «Ризик віддалених серцево-судинних подій і функція нирок у хворих на ГІМ» автор проводить аналіз ретроспективної бази даних хворих із ГКС. При аналізі даних віддаленого спостереження, що тривало 3 роки, не було виявлено різниці в досягненні кінцевих точок - повторний ГІМ,

повторний ГІМ та ССС між пацієнтами з ДН та без ДН. Виявлено, що початково знижений рівень швидкості клубочкової фільтрації у стабільних хворих на ГІМ не впливе на віддалений прогноз на відміну від динамічного погіршення функції нирок упродовж 7 діб госпітального періоду, що асоціювалось із зростанням випадків ССС та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження.

Четвертий розділ – «Патогенетична роль порушення ЕЗВД при ДН у стабільних хворих на ГІМ» присвячений вивченю функції ендотелію за даними проби з ЕЗВД при різних ступенях порушення функції нирок у хворих на ГІМ та при її погіршенні (на 20 % та більше) упродовж 3-7 діб госпітального періоду. Серед пацієнтів з початково нормальнюю функцією нирок її погіршення реєструвалось у 43,5% випадків, незалежно від активності запального процесу, рівня глюкози та холестерину ліпопротеїдів низької щільноті. Подібні результати отримані і на 3-7 добу ГІМ. У хворих із помірною ДН, ЕЗВД була знижена, незалежно від динаміки ШКФ, а прогресування ДН було пов’язане з відсутністю покращення функції ендотелію в динаміці спостереження, а також із збереженням прозапальної активності крові. При аналізі пацієнтів з найбільш зниженою функцією нирок знайдена відсутність позитивної динаміки у приrostі ЕЗВД під час спостереження переважно у хворих із подальшим погіршенням ренальної функції, проте динаміка лабораторних показників не відрізнялась у хворих обох підгруп.

В п’ятому розділі – «Роль кардіоспецифічних мікроРНК при ГІМ» автором представлені результати визначення ряду кардіоспецифічних мікроРНК-1, -208а, -499, а також мікроРНК, що залучені в патогенезі прогресування атеросклеротичного процесу (-210, -155) в плазмі крові. Доведено, що частота виявлення зміни експресії некодуючих мікроРНК при ГІМ обумовлена субстратом дослідження (плазма крові або клітини периферичної крові) та потенційна клінічна значущість мікроРНК-155.

Теоретичні і практичні аспекти нефропротекторного ефекту водорозчинного кверцетину серед включених пацієнтів вивчались у

відповідному шостому розділі дисертації. Показано, що додаткове застосування водорозчинного кверцетину (ін'єкційної його форми) асоціюється з нижчою частотою виникнення ПФН у пацієнтів з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST (дані отримані у проспективних і ретроспективних фрагментах досліджень). Аналіз профілю ускладнень госпітального періоду дозволив встановити меншу частоту виникнення негеморагічних ускладнень ГІМ на тлі додаткового застосування кверцетину. У контексті профілю безпеки важливо відмітити, що частота виникнення геморагічних ускладнень в групах порівняння була зіставною. Відмінність між групами за кількістю пацієнтів з ускладненим перебігом ГІМ не досягла діагностичної значущості, але кумулятивна кількість клінічних подій госпітального періоду в групах достовірно відрізнялася.

У наступному розділі автор здійснює ретельний аналіз та узагальнює отримані результати, проводить зіставлення з уже виконаними дослідженнями, що дозволяє інтерпретувати встановлені закономірності у контексті світового досвіду, а також окреслили перспективи подальших напрямів наукового пошуку з обговорюваної тематики.

Всі дані в цих розділах викладені чітко, послідовно і логічно. Матеріал викликає зацікавленість своєю новизною, наочністю та авторським поглядом на проблему.

За одержаними результатами здобувачем сформульовано 5 висновків та 4 практичні рекомендації, які повністю випливають із суті роботи.

Недоліки та зауваження щодо змісту дисертації

До друкованих праць, дисертаційної роботи та автoreферату здобувача суттєвих зауважень не виникло. В дисертаційній роботі Сопка О.О. зустрічались окремі стилістичні та граматичні неточності, що не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значимість.

При аналізі дисертаційної роботи виникли окремі питання дискусійного характеру, а саме наступні:

1. Які Вам відомі інші епігенетичні фактори регуляції експресії генів у пацієнтів з ГІМ, зокрема асоційованим з порушенням функціонального стану нирок?
2. Які перспективи впровадження отриманих Вами результатів у клінічно тяжких пацієнтів, зокрема за наявності гострої лівошлуночкової недостатності та більш виражених порушень функціонального стану нирок?
3. Які сучасні уявлення про роль мононуклеарів у патогенезі ГКС?

**Рекомендації щодо використання результатів
дисертаційного дослідження у практиці**

Результати дисертаційної роботи Сопка О.О. слід використовувати у практиці роботи кардіореанімаційних відділень, відділень анестезіології та інтенсивної терапії відділень кардіології та катетеризаційних лабораторіях.

**Висновок, щодо відповідності дисертації вимогам, що пред'являють до
наукового ступеня кандидата медичних наук**

Аналіз дисертаційної роботи Сопка Олександра Олександровича «Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її корекції» свідчить, що вона є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальну наукову задачу кардіології - оптимізацію діагностики та лікування хворих із порушенням функцією нирок на тлі ГІМ без важкої гострої лівошлуночкової недостатності та раніше відомого захворювання нирок.

Таким чином, дисертація Сопка О.О. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (з відповідними змінами), щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, і спеціальності 14.01.11 «Кардіологія», а Сопко Олександр Олександрович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини №1

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

д. мед. н., член-кореспондент

НАМН України, професор

Нетяженко В.З.

