

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Скибчика Василя Антоновича

на дисертаційну роботу Сопка Олександра Олександровича
«Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її корекції», яка подана до 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 теми дисертаційного дослідження. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 31% всіх випадків смерті в світі обумовлений ССЗ, серед яких ішемічна хвороба серця посідає перше місце. Найбільший ризик виникнення серцево-судинних ускладнень мають хворі, що перенесли гострий інфаркт міокарда (ГІМ). В багатьох проспективних та ретроспективних епідеміологічних дослідженнях продемонстровано суттєвий вплив на перебіг ГІМ супутніх захворювання, зокрема дисфункції нирок. Доведено, що стійке зниження ШКФ значно погіршує прогноз при ГКС. Зокрема ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² за наявності принаймні двох факторів серцево-судинного ризику produce до зростання смертності в 3,7 разів. В той же час патогенез дисфункції нирок у хворих на ГІМ, її розповсюдженість та прогностичне значення залишаються недостатньо визначеними. Окремим питанням є вивчення терапевтичних підходів, спрямованих на покращення і підтримку функції нирок для поліпшення прогнозу хворих на ГКС, враховуючи практичну відсутність порівняльних досліджень щодо впливу на функцію нирок препаратів, рекомендованих для лікування хворих на ГКС.

В дисертаційній роботі Сопка Олександра Олександровича здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального завдання сучасної кардіології щодо оптимізації виявлення та лікування пацієнтів із погіршенням функції нирок (ПФН) на тлі ГІМ без ознак важкої гострої лівошлуночкової недостатності та раніше відомого захворювання нирок.

Зазначене вище обумовлює актуальність та значимість дисертаційної роботи Сопка Олександра Олександровича, яка присвячена підвищенню ефективності діагностики, лікування та прогнозування ускладнень у хворих з ПФН на тлі ГІМ шляхом покращення діагностики дисфункції нирок, вивчення її клініко-прогностичної ролі та можливостей терапевтичної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами наукових досліджень. Дисертаційна робота виконана в ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України згідно 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.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертація містить важливі теоретичні і практичні положення. Вперше встановлено, що ПФН (зниження ШКФ на 20% та більше) у хворих на ГІМ в динаміці перших 7 діб госпітального періоду на відміну від вихідного зниження швидкості клубочкової фільтрації асоціюється зі зростанням серцево-судинної смерті (ССС) та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження.

Продемонстровано наявність більш вираженої дисфункції ендотелію та її збереження упродовж 7 діб спостереження при ПФН у хворих із їх нормальною функцією на 1 добу ГІМ.

Вперше доведено клінічну значимість виявлення підвищеного рівня мононуклеарної мікроРНК-155 в ранній діагностиці ураження нирок при ГІМ.

Виявлено ефективність водорозчинного кверцетину у хворих із ГІМ для попередження розвитку ПФН.

Практична цінність роботи. Дисертантом обгрунтована доцільність проведення саме динамічної оцінки функції нирок хворим на ГІМ, що асоціюється з негативним віддаленим прогнозом. Рекомендоване проведення проби з ендотелій-залежною вазодилатацією (ЕЗВД) для поліпшення виявлення хворих із ризиком розвитку і прогресування ДН в ранньому післяінфарктному періоді. Доведена доцільність призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину для попередження ПФН та покращення віддаленого прогнозу.

Результати дослідження впроваджені в роботу відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України, 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.

Ступінь обгрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертація Сопка О.О. є сучасним науковим дослідженням та виконана на високому науковому рівні. Мета, об'єкт і предмет дослідження відповідають обраній темі дисертації. Досягнення мети дослідження реалізовано через виконання поставлених завдань та програм. Наукові положення, висновки дисертації ґрунтуються на результатах комплексних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Проведено ретроспективний аналіз 467 медичних карт стаціонарних хворих, обстежено та проліковано 122 хворих, які відповідно до поставлених задач були розподілені на групи. Достовірність одержаних результатів підтверджується дослідженням достатнього за обсягом первинного матеріалу на кожному етапі. Результати дослідження автор обробив з

використанням сучасного статистичного аналізу. Всі положення роботи науково обґрунтовані та статистично підтвержені.

Отже, роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, що відповідають вимогам, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, зокрема 7 статей у журналах, що внесені до переліку наукових фахових видань України та індексуються в міжнародних наукометричних базах (1 стаття у виданні, що входить до наукометричної бази “Scopus”), 6 тез у матеріалах наукових конгресів, з яких 4 англomовні. Зміст дисертаційної роботи повною мірою відображений в опублікованих наукових працях.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. 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. Дисертаційна робота викладена на 163 сторінок друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 188 найменувань, серед них 28 кирилицею та 160 латиницею, додатків. Дисертація ілюстрована 5 рисунками та 25 таблицями.

У вступі автором обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі, наведена інформація про наукову та практичну цінність роботи, зв'язок з науковими програмами, особистий внесок автора, апробацію результатів дослідження, публікації.

Перший розділ присвячений огляду літератури за темою дослідження, складається з 5 підрозділів і викладений на 23 сторінках. Автор узагальнив наукові дані щодо впливу ПФН на перебіг ГІМ, патогенетичні механізми ПФН, діагностику дисфункції нирок, висвітлив питання епігенетичної регуляції порушення функції серця та нирок при ГІМ, навів сучасні аспекти профілактики дисфункції нирок при ГІМ. Розділ містить аналіз актуального стану проблеми, що вказує на обізнаність автора.

Другий розділ – містить інформацію про об'єкт та методи, які були використані при виконанні роботи. Результати дослідження ґрунтуються на матеріалах ретроспективної бази даних 467 пацієнтів та проспективному обстеженні 122 хворих. Заслуговує позитивної оцінки продуманий та обґрунтований дизайн дослідження. У розділі належним чином розкривається методологія і методи досліджень, наведені дані щодо обсягу досліджень на кожному етапі. Використання широкого набору сучасних та адекватних методів під час проведення дослідження є достатнім для вирішення поставлених задач. Для обробки отриманих результатів дослідження був використаний сучасний статистичний аналіз.

Результати власних досліджень (розділ 3, 4, 5 та 6) викладені досить повно, автор ретельно описує і аналізує результати дослідження.

Третій розділ - «Ризик відділених серцево-судинних подій і функція нирок у хворих на ГІМ». Одержані результати засвідчили, що початково знижений рівень швидкості клубочкової фільтрації у стабільних хворих на ГІМ не впливав на віддалений прогноз на відміну від зниження функції нирок (на 20% та більше) упродовж 7 діб госпітального періоду, що асоціювалось із зростанням випадків ССС та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження. Автор продемонстрував відсутність впливу артеріальної гіпертензії, стабільної стенокардії напруги, ГІМ в анамнезі, порушення внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки, а також застосування рентген-контрастних речовин під час первинної ЧКВ на погіршення функції нирок упродовж 7 діб госпітального періоду.

У четвертому розділі - «Патогенетична роль порушення ЕЗВД при ДН у стабільних хворих на ГІМ» дисертант дослідив функцію ендотелію за даними проби з ЕЗВД при різних ступенях дисфункції нирок у хворих на ГІМ та при її погіршенні упродовж 3-7 діб госпітального періоду. Виявлено достовірне зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу з ЕЗВД протягом першої доби ГІМ із подальшим збільшенням цього показника в динаміці спостереження на фоні сучасного лікування. Погіршення функції нирок у хворих із їх нормальною функцією на 1 добу ГІМ спостерігалось при наявності більш вираженої дисфункції ендотелію та її збереження на протязі 7 діб спостереження.

П'ятий розділ - «Роль кардіоспецифічних мікроРНК при ГІМ» містить результати визначення ряду кардіоспецифічних мікроРНК-1, -208а, -499, а також мікроРНК, які беруть участь у патогенезі прогресування атеросклеротичного процесу (-210, -155) в плазмі крові. Єдина з досліджуваних мікроРНК, вміст якої був статистично значущо вищим в порівнянні з контролем в ізолюваних мононуклеарах, була мікроРНК-155 ($37,2 \pm 11,4$ проти $2,21 \pm 0,78$ в контролі, $P=0,048$), що демонструє її клінічну значимість в ранній діагностиці ураження міокарда при ГІМ. Доведено, що частота виявлення зміни експресії некодуючих мікроРНК при ГІМ обумовлена субстратом дослідження (плазма крові або клітини периферичної крові).

У шостому розділі - «Нефропротекторний ефект водорозчинного кверцетину у хворих на гострий інфаркт міокарда» дисертант отримав дані щодо більш низької частоти розвитку ПФН у хворих проспективної та ретроспективної груп з ГКС та елевацією сегмента ST на тлі лікування ін'єкційною формою водорозчинного кверцетину. Визначено, що мікроРНК-155 у циркулюючих мононуклеарах крові асоціюється з ренопротекторним впливом розчинної форми кверцетину у пацієнтів із ГІМ та може бути одним з механізмів його ренопротекторного ефекту. При аналізі показників клінічного перебігу госпітального періоду ретроспективної групи хворих на ГІМ продемонстровано що, при рівній частоті геморагічних ускладнень,

спостерігалася тенденція до меншої кількості негеморагічних ускладнень, пов'язаних з ГІМ, у хворих групи водорозчинного кверцетину.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор проводить узагальнення отриманих результатів та їх аналіз в порівнянні з даними, отриманими іншими дослідниками.

На підставі отриманих результатів власних досліджень дисертант робить обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації.

Зміст автореферату відповідає змістові дисертаційної роботи. Автореферат і дисертація оформлені у повній відповідності до існуючих вимог.

Недоліки та зауваження щодо змісту дисертації. В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою, авторефератом та науковими публікаціями здобувача принципових зауважень не виявлено. В списку літератури наведені переважно закордонні наукові праці, бажано приділити більшу увагу вітчизняним публікаціям. Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні описки. Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значимість.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Чим Ви можете пояснити низьку кількість пацієнтів з цукровим діабетом (10-11%), а також досить молодий вік хворих (56 років) та переважання чоловіків (86%) серед досліджуваних груп?
2. Чи виникала серед хворих яким проводилося через шкірне коронарне втручання контраст-індукована нефропатія та як Ви можете оцінити її значення для розвитку ДН у досліджуваних хворих?

Висновок. Дисертаційна робота Сопка Олександра Олександровича «Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її корекції» є завершеною самостійною

кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову задачу кардіології – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих із ПФН на тлі ГІМ без важкої ГЛШН та раніше відомого захворювання нирок.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

**Професор кафедри сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. н., професор**


Скибчик В.А.
професор, доктор медичних наук,
кардіолог, терапевт
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Підпис д.мед.н., проф. Скибчика В.А. засвідчую

**Вчений секретар Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького**


Ягело С.П.

