

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**професора Жарінова Олега Йосиповича на дисертаційну роботу Білого
Дмитра Олександровича «Клініко-патогенетична характеристика
хворих на гострий інфаркт міокарда молодого віку», яку подано до
захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія» до спеціалізованої вченої ради
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. Ішемічна хвороба серця, включаючи інфаркт міокарда (ІМ), є найпоширенішою причиною смерті та втрати працевдатності у сучасному світі. На осіб молодого віку припадають від 2 до 10% усіх випадків ІМ. У цих пацієнтів особливо гостро постає питання догоспітальної летальності, що обумовлено меншою настороженістю хворого і медичного персоналу щодо можливої наявності хвороби, а також більшим соціальним зачлененням молодих пацієнтів.

Хоча значення традиційних факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) для розвитку гострого ІМ у хворих молодого віку особливо не відрізняється від такого в пацієнтів старших вікових категорій, механізми виникнення ІМ мають у них певні особливості. У великому оглядовому дослідженні INTERHEART було відзначено переважання куріння, сімейного анамнезу передчасної ІХС, а також більшу частку чоловіків серед пацієнтів молодого віку, в яких виник ІМ. Водночас артеріальна гіpertenzія та цукровий діабет зустрічаються значно рідше у молодих пацієнтів. Виявлення та корекція наявних факторів ризику є одним з основних завдань вторинної профілактики в осіб молодого віку, які перенесли ІМ.

Хоча перебіг госпітального періоду хвороби в осіб віком до 45 років є відносно більш сприятливим, з меншою кількістю ускладнень, показник смертності суттєво зростає при тривалому спостереженні. Найбільш

поширилою причиною ІМ у пацієнтів віком до 45 років є атеросклероз коронарних судин та розрив атеросклеротичної бляшки. Втім, на відміну від пацієнтів старших вікових груп, майже у кожного десятого молодого хворого спостерігається ІМ без обструктивного ураження коронарних артерій. Виникнення ІМ у цих пацієнтів обумовлено коронарним вазоспазмом, гіперкоагуляційними станами, розшаруванням коронарних судин, тощо.

Загалом, актуальність вивчення особливостей клінічної картини, ролі традиційних факторів ризику та особливостей патогенезу ІМ у молодому віці для обґрунтування підходів до ведення пацієнтів не викликає сумніву.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Рецензоване дисертаційне дослідження було частиною науково-дослідних робіт відділу реанімації та інтенсивної терапії за темою «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» 2013-2015 pp. (№ держреєстрації: 0113U002056) та «Визначити особливості розвитку, перебігу та прогнозу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у хворих молодого віку» (№ держреєстрації 0116U003064) в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска». Автор є співвиконавцем цих тем.

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження. У роботі Білий Д.О. «Клініко-патогенетична характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда молодого віку» розглянуто ряд аспектів, які характеризуються науковою новизною і теоретичним значенням. Зокрема, у роботі встановлено фактори ризику виникнення ІМ у сучасній когорті пацієнтів молодого віку. Показано, що ІМ у віці до 45 років нерідко зумовлений іншими механізмами ніж розрив атеросклеротичної бляшки і тромбоз коронарної артерії. Зокрема, у них часто спостерігаються вазоспазм, аневризма та спонтанне розшарування коронарної артерії. Утім, у випадку супутньої гіперліпідемії нерідко спостерігаються багатосудинні атеросклеротичні ураження. У молодих пацієнтів з ІМ спостерігають виражену ендотеліальну дисфункцію. Автором переконливо показано роль

дисліпідемії як найбільш важливого чинника виникнення ІМ у молодому віці та прогнозування імовірності виникнення ускладнень при тривалому спостереженні. Показано, що відсутність стенозуючого атеросклерозу вінцевих артерій асоціюється з низьким ризиком виникнення ускладнень.

Практичне значення роботи. Рецензована робота дозволяє відповісти на низку важливих для клінічної практики питань щодо надання допомоги пацієнтам з гострим ІМ. Доведено важливість урахування початкового рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільноті для прогнозування перебігу після інфарктного періоду та виникнення ускладнень. Обґрунтовано важливість ретельного контролю за пацієнтами, в яких наявні критерії підвищеного ризику виникнення віддалених ускладнень після перенесеного ІМ, зокрема, зниження фракції викиду лівого шлуночка менше 50% на сьому добу хвороби, а також збільшення кінцево-діастолічного індексу більш ніж на 10%. Також обґрунтовано роль невідкладної реваскуляризації для зменшення ризику фатальних виходів при ІМ в пацієнтів молодого віку.

Практичне значення дисертаційної роботи підтверджується широким впровадженням її результатів у багатьох спеціалізованих закладах охорони здоров'я України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасного арсеналу лабораторних та інструментальних методів дослідження, статистичної обробки одержаних результатів. Автором було обстежено 835 пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, які відповідали критеріям включення у дослідження. Серед них було 189 пацієнтів з ІМ віком до 45 років. Було детально проаналізовано особливості анамнезу та клінічної картини хвороби, враховано дані лабораторних методів дослідження, у тому числі аналізу ліпідного спектру, використано методи трансторакальної ехокардіографії, коронаровентрикулографії (з/без ангіопластики та стентування вінцевих

arterій), оцінки ендотелій-залежної вазодилатації. Автором здійснено аналіз даних спостереження тривалістю до 10 років.

Структура дисертаційної роботи. Робота Білого Дмитра Олександровича «Клініко-патогенетична характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда молодого віку» побудована за традиційною структурою. Вона включає анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів, п'ять розділів власних досліджень, аналіз і обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, а також перелік використаних джерел. Дисертація та автореферат викладені українською мовою. Оцінка обсягу, структури, змісту досліджень та автореферату дозволяють зробити висновок про їх відповідність існуючим вимогам. Робота ілюстрована 24 рисунками і 30 таблицями. Список використаної літератури містить 216 джерел, зокрема 15 – кирилицею і 201 – латиницею.

У вступі автором обґрунтовано актуальність дослідження, зв'язок з науковими програмами та темами, сформульовано мету, задачі, об'єкт і предмет дослідження, визначено аспекти наукової новизни та практичного значення одержаних результатів.

У розділі «Огляд літератури», який викладено на 20 сторінках роботи, висвітлено сучасний стан вивчення проблеми ІМ у пацієнтів молодого віку. Проаналізовано сучасні епідеміологічні дослідження з вивчення поширеності та особливостей ІМ у віці до 45 років. Наведено сучасні погляди на роль факторів ризику розвитку ІМ у різних вікових групах. Належну увагу приділено проблемам діагностики та оцінки клінічних проявів ІМ. Описано особливості клінічного перебігу та патофізіологічні механізми розвитку хвороби у молодому віці.

На 13 сторінках розділу «Матеріали та методи дослідження» містяться характеристика включених у дослідження 835 пацієнтів, описано принцип їх розподілу на групи, викладено дизайн дослідження. Наведено використані

інструментальні і лабораторні методи дослідження, а також методи статистичного аналізу отриманих результатів.

У третьому розділі розглянуто особливості клінічного перебігу ІМ. Автор проаналізував фактори ризику, які передували виникненню ІМ, та обґрунтував їх особливий внесок у хворих молодого віку порівняно зі старшою віковою групою. Зроблено акцент на більш сприятливому госпітальному перебігу ІМ з меншою кількістю ускладнень у віці до 45 років.

У четвертому розділі автором проаналізовано лабораторні показники у хворих різних вікових груп. Показано більш виражений вплив гіпертригліцидемії та дисліпідемії на виникнення ІМ у хворих молодого віку. Доведено, що комбінована гіперхолестеринемія, яка відповідає критеріям вірогідної сімейної гіперхолестеринемії (за критеріями DLCNS), значно частіше спостерігається у пацієнтів молодого віку.

П'ятий розділ присвячений порівняльному аналізу інструментальних показників у пацієнтів з ІМ різного віку. Автором доведено, що у пацієнтів віком до 45 років, в яких наявний атеросклероз коронарних артерій, найчастіше виявляють односудинне ураження, а виникнення ІМ переважно обумовлено тромбозом передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Крім того, у цих пацієнтів часто наявні виражені порушення ліпідного спектру крові. Формування ІМ без ураження коронарних артерій нерідко обумовлено іншими, ніж тромбоз, механізмами порушень коронарного кровообігу, такими як спонтанна дисекція коронарної артерії, ангіоспазм, аневризми коронарних артерій, м'язові містки, тощо. За даними ехокардіографії, особливістю перебігу ІМ у пацієнтів молодого віку є частіше виникнення ранньої післяінфарктної дилатації лівого шлуночка. У молодих пацієнтів спостерігали більш виражене порушення ендотеліальної функції; утім, порівняно з пацієнтами віком старше 45 років, вона швидше покращувалася у динаміці госпітального періоду.

У шостому розділі автор описує винайдені маркери несприятливих виходів під час довготривалого спостереження. Незалежними факторами

ризику розвитку смерті при 5-річному спостереженні у пацієнтів молодого віку були артеріальна гіпертензія та куріння. Крім того, предиктором нефатальних повторних серцево-судинних подій був супутній цукровий діабет 2-го типу. Натомість, своєчасна реваскуляризація зменшувала ризик виникнення повторних серцево-судинних подій та смерті.

У сьому розділі обґрутовано індивідуалізований підхід до вторинної профілактики у хворих на ІМ молодого віку. Автором показано, що у пацієнтів віком до 45 років велике значення для оцінювання ризику має вихідний рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності. За допомогою ROC-аналізу доведено, що значення цього показника більше 4,125 ммоль/л є інформативним для прогнозування виникнення подій після перенесеного ІМ у хворих віком менше 45 років. Автор звертає увагу на низьку прихильність хворих молодого віку до лікування та обґрутовує доцільність обов'язкового застосування антитромбоцитарних препаратів та статинів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» здійснено порівняння отриманих у дослідженні результатів з результатами раніше здійснених досліджень за цією тематикою.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на особисто отриманих при виконанні роботи результатах, є виваженими, обґрутованими, містять найважливіші цифрові дані, відповідають меті та завданням дослідження.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертації висвітлені у 11 роботах, а саме 6 статтях у спеціалізованих наукових фахових виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, 5 тезах. Зміст автореферату повністю відповідає змісту розділів дисертації, відображає основні результати проведених досліджень та зроблені автором висновки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. При рецензуванні роботи Білий Д.О. не виявлено принципових недоліків щодо її ідеології, методичного забезпечення та оформлення, які б впливали на загалом позитивну оцінку роботи. Робота містить поодинокі неточності

стилістичного характеру. У розділі аналізу та узагальнення отриманих результатів можна було б окремо приділити увагу обмеженням здійсненого дослідження. Утім, результати роботи базуються на значному обсязі оригінального клінічного матеріалу, зібраного на базі одного з провідних наукових центрів України. Сформульовані автором висновки і практичні рекомендації можна оцінювати як безумовно пріоритетні для кардіологічної науки і практичної охорони здоров'я.

Для наукової дискусії пропонуються такі питання до дисертанта:

1. Чи оцінювали Ви можливий вплив тривалості ішемічного анамнезу та феномену «адаптації» до ішемії на перебіг інфаркту міокарда та імовірність виникнення ускладнень у післяінфарктному періоді?
2. Як пояснити краще виживання молодих пацієнтів з ІМ, незважаючи на більш часте ураження передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії?
3. Чи можна поширити отримані результати щодо особливостей перебігу ІМ в різних вікових групах на пацієнтів з повторними інфарктами?
4. Які рекомендації щодо тривалого лікування можна запропонувати пацієнтам з ІМ молодого віку, в яких не виявлено стенозуючого коронарного атеросклерозу?

Рекомендації щодо впровадження результатів дисертаційного дослідження. Результати дисертаційної роботи Білого Дмитра Олександровича слід використовувати у практиці роботі кардіологів, терапевтів та сімейних лікарів. З огляду на значення показника рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільноті для прогнозування віддалених ускладнень у пацієнтів з ІМ молодого віку, очевидною є потреба в ретельному диспансерному спостереженні та забезпечені прихильності до тривалої профілактичної гіполіпідемічної терапії. Результати дослідження доцільно впроваджувати також у педагогічну діяльність кафедр, на яких здійснюється післядипломне навчання лікарів-кардіологів, терапевтів і лікарів з функціональної діагностики.

Висновок щодо відповідності дисертації існуючим вимогам.

Дисертаційна робота Білого Дмитра Олександровича «Клініко-патогенетична характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда молодого віку», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є актуальним дослідженням. Робота пропонує новий підхід до вирішення актуального наукового і практичного завдання щодо визначення факторів ризику розвитку та особливостей перебігу ІМ у хворих молодого віку, а також встановлення факторів, асоційованих з виникненням віддалених ускладнень ІМ.

За своєю актуальністю, методологічним рівнем, науковою і практичною новизною отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, оформленням дисертації та автореферату, достовірністю і повнотою викладу матеріалів у друкованих працях та на медичних форумах, дисертація Білого Дмитра Олександровича повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри функціональної діагностики
Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

д. мед. н., професор

