

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Нетяженка Василя Захаровича

на дисертаційну роботу Лутая Ярослава Михайловича

**«Ендотелій-залежна судинна реактивність у хворих з гострим інфарктом міокарда: клініко-генетичні детермінанти, значення для стратифікації ризику, прогнозування перебігу та вибору терапії»**,

яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

**Актуальність теми.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається однією з основних причин смерті та втрати працевздатності у економічно розвинутих країнах. За даними міжнародних реєстрів цей показник коливається у межах 6 - 8 %, втім в Україні госпітальна летальність хворих на ГІМ є значно вищою та наближається до 12 – 13 %. Окрім високої летальності, ГІМ представляє також значну соціальну та економічну проблему, так як часто вражає та інвалідизує пацієнтів працевздатного віку. Від 20 до 30 % пацієнтів через рік після виписки з приводу ГІМ, мають ознаки хронічної серцевої недостатності, розвиток якої суттєво погіршує прогноз та збільшує частоту повторних госпіталізацій. Тому пошук нових підходів до лікування пацієнтів з ГІМ, які б забезпечили не тільки зменшення ускладнень протягом госпітального періоду, але й попередили серцево-судинні події після виписки із стаціонару, лишається актуальною проблемою сучасної кардіології.

Однією з основних задач лікування хворих з ГІМ є зменшення зони пошкодженого міокарда. Лікування цієї категорії пацієнтів в ранні терміни захворювання полягає в невідкладному відкритті інфарктзалежної

коронарної артерії механічним (ангіопластика) або медикаментозним (фібринолітична терапія) методом на фоні потужної антитромботичної терапії. Утім навіть за умови своєчасної реваскуляризації частина пацієнтів з ГІМ має несприятливий прогноз щодо розвитку післяінфарктної дилатації, дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності, що обумовлено недостатнім відновленням кровообігу на рівні мікроциркуляції після відкриття інфарктзалежної артерії. Можливість зменшення зони некрозу міокарда шляхом попередження реперфузійних ускладнень – міковаскулярної обструкції та інtramіокардіальної геморагії – також виглядає досить перспективною і зараз активно вивчається. Було показано, що певну роль у розвитку реперфузійних ускладнень мають ендотелійзалежні механізми регуляції кровотоку на мікроциркуляторному рівні, що і стало предметом вивчення даної роботи.

Вважається, що порушення функції ендотелію можуть лежати в основі міковаскулярної дисфункції – важливого патогенетичного компоненту у розвитку ускладнень реперфузійної терапії. Втім робіт, присвячених вивченню функції ендотелію саме при ГІМ дуже мало. Особливий інтерес при розробці цієї теми викликають механізми розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ, її вплив на перебіг захворювання, частоту розвитку ускладнень та ефективність рекомендованої терапії.

Таким чином, дослідження клініко-патогенетичних аспектів перебігу ГІМ та ендотелійзалежної судинної реактивності з метою пошуку ефективних засобів корекції задля покращення якості життя хворих та прогнозу захворювань є актуальним та своєчасним.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України: «Вивчити детермінанти короткотривалого та довгострокового прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні сучасної патогенетичної терапії» (2004 - 2006 рр., № держреєстрації О104U003665), «Визначити клініко-прогностичне значення

маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром” (2013 – 2015 pp., № держреєстрації: 0113U002056), «Визначити особливості розвитку, перебігу та прогнозу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у хворих молодого віку» (2016 – 2018 pp., № держреєстрації 0116U003064) та «Оцінити клініко-прогностичне значення порушень ліпідного обміну і гуморально-клітинного імунітету у ранні терміни гострого коронарного синдрому та розробити методи їх корекції» (2019 – 2021 pp., № держреєстрації 0119U100024). Здобувач був відповідальним виконавцем двох тем (2013 – 2018 pp.) та співвиконавцем двох інших тем.

**Рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їхня вірогідність.** Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Лутая Я.М. ґрунтуються на достатньому обсязі клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. В основі роботи лежить проспективне обстеження великої кількості пацієнтів з ГІМ (817 пацієнтів – 137 пацієнтів з NSTEMI та 680 пацієнтів зі STEMI). Обстеження носило комплексний характер (генетичні, біохімічні, імунологічні та інструментальні методи) та було спрямовано на визначення стану судинної реактивності у обраної категорії хворих. Обсяг обстежень є достатнім та відповідає поставленим завданням, при виконанні роботи застосовувалися високоінформативні сучасні наукові методи. Автором проводився ретельний відбір хворих перед включенням у дослідження, що дозволило сформувати однорідність груп для подальшого аналізу. Особливо ретельно відібрали групу для оцінки інtramіокардіальної геморагії, в яку було включено 37 пацієнтів з першим переднім ГІМ, протягом 6 годин від початку симптоматики, яким проводили реваскуляризацію методом первинної ПТКА.

Треба відмітити використані інструментальні методи обстеження. Okрім проби з потокозалежною вазодилатацією, використовували двовимірну трансторакальну ехокардіографію з доплерівським аналізом, оцінку деформації лівого шлуночку за допомогою досліджень:

ехокардіографії, коронароангіографію з оцінкою міокардіальної перфузії та магнітно-резонансну томографію з гадолінієвим контрастуванням.

Методи аналізу підібрані логічно, є сучасними й відповідають вимогам щодо наукових досліджень, та є цілком прийнятними для проведення математичної обробки параметричних та непараметричних даних.

Вищезазначене свідчить, що дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення обґрунтовані й достовірні.

Практичне застосування результатів дослідження дозволить удосконалити діагностичні та лікувальні підходи щодо хворих на ГІМ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше проведена оцінка генетичних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-синтетази у хворих на ГІМ у порівнянні з групою контролю. Показано, що пацієнти з ГІМ частіше мають поліморфізм промотору T786C гена eNOS, що може вказувати на генетичні передумови розвитку ІХС (ГІМ зокрема) та суттєву роль ендотеліальної функції у цих процесах. За результатами дослідження було з'ясовано, що порушення ендотеліальної функції у пацієнтів з ГІМ мають, в тому числі, генетичні передумови, що може впливати на ефективність терапії, що проводиться. Вперше показано, що помірні дози статинів призводять до покращення клінічного перебігу ГІМ тільки у пацієнтів з TT786 генотипом, у цієї категорії хворих у більш ефективною і тромболітична терапія стрептокіназою.

Вперше виявлена асоціація між зниженням приросту діаметру плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМпСТ та розвитком синдрому no-reflow. У роботі патогенетично обґрунтований та клінічно тестований новий підхід до попередження розвитку феномену no-reflow після проведення первинного ЧКВ з приводу ГІМ з урахуванням ролі ендотелійзалежних механізмів у розвитку міковаскулярної обструкції. Було продемонстровано, що використання високих доз статинів при їх призначенні до проведення первинного ЧКВ дозволяло попередити

реперфузійні ускладнення принаймні у частини хворих, незважаючи на невеликий проміжок часу між прийомом препарату та втручанням. Дані є дуже цікавими, зважаючи на значну практичну значимість, але потребують підтвердження у великих клінічних дослідженнях.

Вперше продемонстрована асоціація між зниженням приросту діаметру плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМ та розвитком ІМГ після ургентного коронарного втручання, що може вказувати на участь ендотеліальної дисфункції у розвитку геморагічної трансформації інфаркту.

В дисертаційній роботі вперше показане попередження геморагічної трансформації ГІМ після проведення пЧКВ при застосуванні кверцетину, при цьому для діагностики ІМГ використовували найбільш сучасний метод інструментальної діагностики – кардіо-МРТ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертації впроваджені в практику 12 відділень кардіологічного профілю, які займаються лікуванням пацієнтів з ІМ в гострому періоді захворювання та використовують проведення первинного коронарного втручання з метою реваскуляризації. Основні моменти, які були впроваджені та, відповідно, мають найбільшу практичну значимість: 1) проведення проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії на першу добу ГІМ дозволяє виявити категорію хворих високого ризику розвитку; 2) призначення високодозової гіполіпідемічної терапії (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатин 40 мг/ езетиміб 10 мг) перед проведенням первинного ЧКВ покращує відновлення мікроциркуляції після втручання та попереджає клінічні ускладнення; 3) призначення внутрішньовенного інгібітору 5-ліпоксігенази кверцетину зменшує ймовірність геморагічної трансформації ГІМ після первинного ЧКВ; 4) оцінка циркулярної деформації на рівні папілярних м'язів ЛШ на першу добу ГІМ дозволяє виявити категорію хворих з високим ризиком післяінфарктної дилатації ЛШ, тоді як оцінка поздовжньої дилатації – хворих з ризиком розвитку гострої серцевої недостатності.

Важливою з практичної точки зору є оцінка факторів ризику інtramіокардіальної геморагії (ІМГ) у реваскуляризованих пацієнтів з ГІМ в умовах реальної клінічної практики. Окрім ендотеліальної дисфункції (ППЗВ  $\leq 4,9\%$ ), фактором ризику ІМГ було також введення терапевтичної дози еноксапарину на догоспітальному етапі сумісно з повною дозою нефракціонованого гепарину під час ЧКВ. Навпаки, виявлення гемодинамічно значущих стенозів у трьох основних коронарних артеріях або їх розгалуженнях асоціювалося з меншою вірогідністю ІМГ. Більше половини пацієнтів з геморагічною трансформацією ГІМ характеризувалися ураженням тільки інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії (у дослідженні передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, так як включали лише хворих з ГІМ передньої локалізації). Результати дослідження змушують переглянути підходи до антикоагулянтної терапії при ГІМ та зважати на терапію, яка проводилася на догоспітальному етапі, під час проведення ЧКВ.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності.**

У вступі аргументовано актуальність дослідження, чітко сформульовано мету, визначено завдання, які відображають основні напрямки роботи. Викладено наукову новизну і практичне спрямування роботи, зазначено особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження і впровадження у практику охорони здоров'я та навчальний процес, зазначена повнота викладення результатів в опублікованих працях. У огляді літератури детально і послідовно представлені сучасні уявлення про етіологію та патогенез.

Перша частина дисертаційної роботи (розділ три) присвячена вивченню ролі мононуклеотидних поліморфізмів гена ендотеліальної NO синтази у розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ГІМ. В результаті обстеження 325 хворих з ГІМ (113 пацієнтів з NSTEMI та 212 пацієнтів зі STEMІ) виявлено, що пацієнти з наявністю мутантного С-алеля в генотипі (TC та CC генотипи) мають значно гірший приріст діаметру плечової артерії

у відповідь на проведення проби з потокозалежною вазодилатацією та вищий рівень фактору Віллебранда (лабораторний маркер ендотеліальної дисфункції та тромбоутворення) впродовж госпітального періоду ГІМ. Наявність патологічного С алеля в генотипі асоціювався зі збільшенням частоти ускладнень госпітального та постгоспітального періодів ГІМ.

Четвертий розділ дисертації присвячений оцінці ефективності тромболітичної терапії та терапії статинами в залежності від T-786C поліморфізму промотору гена eNOS. На підставі обстеження двох великих за кількістю груп хворих було виявлено, що ці препарати мають значно більшу ефективність у пацієнтів з -TT786 генотипом.

Останній розділ присвячено аналізу ефективності терапії кверцетином у хворих з ГІМ. Доведено, що препарат позитивно впливає на функцію ендотелію та має антиоксидантні властивості (зниження рівня міслоперокидази), але не має додаткового протизапального ефекту в гострий період ГІМ. Завдяки цим властивостям кверцетин попереджав розвиток інtramіокардіальної геморагії за даними кардіоМРТ.

В «Узагальненні результатів дослідження» — автор наводить глибокий аналіз отриманих даних, базуючись на сучасних доказових наукових джерелах. Автор послідовно обґруntовує отримані результати, зіставляючи з даними інших дослідників, проводить порівняльний аналіз. Розділ містить схеми, створені автором, які допомагають узагальнити та систематизувати результати, висвітлити механізми інtramіокардіальних геморагій, їхні тригери та наслідки їхньої активації.

Висновки містять основні наукові здобутки дисертаційної роботи, відповідають поставленим завданням, написані змістово, розкривають сутність роботи.

Всі розділи дисертації чітко структуровані, обстежені добре охарактеризовані.

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих наукових роботах.** Кількість та зміст друкованих робіт за темою дисертації відповідає вимогам ДАК України: за матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 57 друкованих робіт, з них 27 статей (2 роботи опубліковані в журналах, які входять до бази Scopus). Результати дисертаційної роботи доповідалися на міжнародних та національних науково-практических конференціях, конгресах, з'їздах. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 32 тези (19 тез англомовні). Автор мав 2 усні доповіді в рамках Європейського конгресу кардіологів (2006 та 2016 роки) за результатами роботи та 1 усну доповідь в рамках Європейського конгресу з невідкладної кардіології (2012 рік), неодноразово мав усні доповіді та презентував результати роботи на Національних конгресах кардіологів та конференціях Асоціації з невідкладної кардіології.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація написана українською мовою, побудована за стандартним принципом. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, розділу з матеріалами та методами дослідження, п'яти розділів з власними дослідженнями, які відповідають завданням дослідження, розділ з узагальненням результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та чотири додатки. Робота викладена на 402 сторінках друкованого тексту. Об'єм дисертації є достатнім для висвітлення отриманих даних та формулювання основних висновків дослідження. Поданий матеріал доповнений 38 рисунками та 89 таблицями, що суттєво покращує та пришвидшує сприйняття отриманих результатів. Список використаної літератури містить 463 джерела, зокрема 61 – кирилицею та 402 – латиницею.

**Зауваження щодо змісту дисертації.** Принципових зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи немає. Проте, поряд з позитивними сторонами дисертації, слід відмітити й ряд відносних недоліків та зауважень.

З метою максимального відображення актуальності проведеного дослідження доцільно було б зробити більший акцент на наукову інформацію, подану в літературних джерелах за останні 5 років. У дизайні дослідження варто було б приділити більше уваги патогенетичному обґрунтуванню застосуванню кверцетину у лікуванні пацієнтів з ГІМ.

При проведенні статистичної обробки в розділах власних досліджень варто було б більш детально зосередитись на міжгруповому аналізі досліджуваних характеристик, поряд із порівнянням в підгрупах залежно від неоднорідності груп за віком, статтю, коморбідністю, факторами ризику, тривалістю АГ, наявності ішемічних серцево-судинних ускладнень в анамнезі.

При оформленні практичного рекомендацій автором запропоновано додатково до базисної терапії ГІМ призначати ін'екційні форми водорозчинного кверцетину, проте з метою практичного застосування доцільним є визначення доз, кратності, тривалості призначеного лікування.

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

1. Яким чином Ви охарактеризуєте залежність впливу статі, віку, тривалості перебігу АГ та наявності ІМ в анамнезі на приріст діаметра плечової артерії при проведенні проби з потокозалежною вазодилатацією?
2. Який з досліджуваних показників виявився найбільш валідним щодо оцінки розвитку інtramіокардіальної геморагії у хворих з ГІМ?
3. Чи проводилася оцінка проведеної тромболітичної терапії за показниками фібринолітичної ланки гемостазу: за рівнем плазміногену, тканинного активатора плазміногену, інгібітора тканинного активатора плазміногену?
4. Хотілось би почути думку автора щодо сучасних стандартів використання метаболічної терапії та її перспективи.

Однак, вищезазначені зауваження не знижують наукової значущості роботи. Загальна оцінка дисертації позитивна.

## Висновок

Дисертаційна робота Лутая Ярослава Михайловича «Ендотелійзалежна судинна реактивність у хворих з гострим інфарктом міокарда: клініко-генетичні детермінанти, значення для стратифікації ризику, прогнозування перебігу та вибору терапії» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що вирішують важливе завдання клінічної медицини, а саме пошуку нових шляхів попередження та лікування синдрому невідновленого кровотоку на підставі оцінки ендотелійзалежної судиної реактивності. За актуальністю, методологічним рівнем проведених досліджень, науковою та практичною значимістю, обґрунтованістю висновків, оформленням, кількістю та обсягом опублікованих статей робота Лутая Я.М. «Ендотелійзалежна судинна реактивність у хворих з гострим інфарктом міокарда: клініко-генетичні детермінанти, значення для стратифікації ризику, прогнозування перебігу та вибору терапії» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. та від 19 серпня 2015 року № 656 щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.11-«кардіологія».

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
член-кореспондент НАМН України  
доктор медичних наук, професор



В.З. Нетяженко