

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора Жарінова Олега Йосиповича на дисертаційну роботу Довгань Наталії Володимирівни «Маркери характеру перебігу ІХС у хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST за даними коротко- та довготривалого спостереження», 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 є найбільш пошиrenoю серед окремих хвороб причиною смерті та втрати працездатності у сучасному світі. Останнім часом спостерігається збільшення кількості хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому сегмента ST, що насамперед обумовлено впровадженням та постійним удосконаленням уніфікованих діагностичних підходів. Поширеність ГКС без підйому сегмента ST становить приблизно три випадки на 1000 населення щороку. Незважаючи на сприятливіший перебіг госпітального періоду у цій групі хворих, через 6 місяців спостереження імовірність смерті у хворих після перенесеного ГКС без підйому сегмента ST дорівнює такій у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, а через чотири роки перевищує її майже у два рази.

Патогенетичною основою ГКС є тромбоз коронарних судин різного ступеня вираженості та запалення в ділянці атеросклеротичної бляшки. Запальний процес асоціюється з активацією макрофагів, моноцитів і Т-лімфоцитів, продукцією запальних цитокінів і секрецією протеолітичних ферментів. Відображенням цього процесу є підвищення при ГКС рівня маркерів запалення, а динаміка цих маркерів може мати значення для стратифікації ризику розвитку ускладнень у пацієнтів з ГКС.

Група хворих з ГКС без підйому сегмента ST є дуже неоднорідною за своїми характеристиками. Частіше це хворі старшого віку, які мають численні супутні хвороби та гетерогенні клінічні прояви. Для визначення ризику виникнення ускладнень у хворих на ГКС без підйому сегмента ST найчастіше використовують шкали GRACE та TIMI. Ці шкали були розроблені на базі міжнародних багатоцентрових досліджень і не повною мірою відображають реальну клінічну практику в нашій країні. Зважаючи на це, визначення маркерів ускладненого перебігу ГКС без підйому сегмента ST та розробка способу прогнозування віддалених серцево-судинних ускладнень є актуальною науковою темою, розробка якої має важливі потенційні наслідки для клінічної практики.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Рецензоване дисертаційне дослідження було частиною науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України за темою «Вивчити детермінанти короткотривалого та довгострокового прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні сучасної патогенетичної терапії» (№ держреєстрації 0104U003665). Автор є співвиконавцем цих тем.

**Наукова новизна та теоретичне значення дослідження.** У роботі Довгань Н.В. розглянуто ряд аспектів, які характеризуються науковою новизною. Зокрема, визначено та обґрунтовано маркери ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ГКС без підйому сегмента ST під час госпіталізації та у віддаленому періоді. За допомогою математичних моделей логарифмічної регресії створено високоінформативні шкали ризику розвитку великих серцево-судинних ускладнень (сума випадків смерті, інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії) через 12, 36 і 60 місяців після перенесеного ГКС без підйому сегмента ST, які за своєю діагностичною цінністю мають переваги порівняно з існуючими шкалами. Критерії, які включено до математичної моделі, прості, доступні і можуть бути визначені при надходженні пацієнта в клініку. Відтак, це робить доступнішою

стратифікацію ризику виникнення ускладнень у віддаленому періоді. Своєю чергою, визначений рівень ризику може впливати на вибір терапії.

Варто також наголосити, що перелік використаних лабораторних параметрів відображає роль маркерів запалення, стану функції ендотелію судин і системи коагуляції крові у прогнозуванні віддалених ускладнень після перенесеного ГКС. Це відображає фундаментальний характер дослідження та його потенційне теоретичне значення.

**Практичне значення роботи.** Рецензована робота дозволяє відповісти на низку питань, важливих для клінічної практики щодо надання допомоги пацієнтам з ГКС без підйому сегмента ST. Запропоновано визначення клініко-анамнестичних, лабораторних, імунологічних маркерів ускладненого перебігу госпітального та віддаленого (у терміни 12, 36 і 60 місяців) періоду у хворих з ГКС без підйому сегмента ST. На основі цих даних розроблено високоінформативні моделі ризику виникнення серцево-судинних ускладнень при тривалому спостереженні, та доведено їх діагностичну цінність шляхом підтвердження у контрольній групі. Винайдені шкали за своєю інформативністю мають переваги порівняно з найпоширенішими шкалами GRACE та TIMI.

Визначені автором маркери ризику ускладненого госпітального періоду та розроблені шкали ризику ускладнень на етапах 12, 36 і 60 місяців дають підстави для модифікації ведення пацієнтів, починаючи з моменту виникнення ГКС без підйому сегмента ST.

Практична значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу багатьох спеціалізованих закладів охорони здоров'я України.

**Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації.** Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрутовані достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасного арсеналу лабораторних та інструментальних методів дослідження, статистичної обробки одержаних

результатів. Автором було обстежено 490 пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, які відповідали критеріям включення у дослідження. Зокрема, було використано клініко-анамнестичні, лабораторні та імунологічні методи, методи трансторакальної ехокардіографії та коронаровентрикулографії. Автором здійснено тривале проспективне спостереження з отриманням даних на етапах 12, 36 і 60 місяців після перенесеного ГКС.

**Структура дисертаційної роботи.** Структура роботи Довгань Н.В. є традиційною для дисертацій. Вона включає анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів, чотири розділи власних досліджень, аналіз і обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, а також перелік використаних джерел. Дисертацію та автореферат викладено українською мовою. Оцінка обсягу, структури, змісту досліджень та автореферату дозволяють зробити висновок про їх відповідність вимогам діючого Порядку присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Роботу ілюстровано 27 рисунками і 22 таблицями. Список використаної літератури містить 273 джерел, зокрема 10 – кирилицею і 263 – 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 28 сторінках, висвітлено сучасний стан вивчення проблеми ГКС без підйому сегмента ST. Проаналізовано сучасні дослідження з вивчення поширеності та особливостей ГКС без підйому сегмента ST. Висвітлено сучасні погляди на роль факторів ризику розвитку ускладнень під час госпіталізації та у віддаленому періоді. Приділено достатню увагу складним аспектам діагностики та клінічної маніфестації ГКС без підйому сегмента ST. Описано особливості клінічного перебігу та патофізіологічні механізми хвороби.

На 8 сторінках розділу «Матеріали та методи дослідження» містяться характеристика включених у дослідження 490 пацієнтів, описано критерії включення та не включення в дослідження, викладено його дизайн. Наведено використані інструментальні і лабораторні методи дослідження, а також методи статистичного аналізу отриманих результатів.

У третьому розділі обсягом 16 сторінок розглянуто особливості клінічного перебігу ГКС без підйому сегмента ST. Автор проаналізувала клініко-анамнестичні маркери ризику, які передували ГКС без підйому сегмента ST та обґрунтувала їх внесок у формування ускладнень. Зроблено наголос на збільшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень під час госпітального періоду за наявності таких критеріїв: вік старше 65 років, хронічна серцева недостатність, хронічна ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет в анамнезі, шлуночкові порушення ритму при надходженні в клініку.

У четвертому розділі автором проаналізовано клініко-лабораторні, імунологічні та інструментальні показники у хворих з різними формами ускладнень перебігу ГКС без підйому сегмента ST. Виявлено більш виражений зв'язок підвищення рівнів С-реактивного протеїну, фактору Фон Віллебранда, фактору некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6, ШОЕ, ліганда CD40, судинного ендотеліального фактору росту, фібриногену крові з ускладненим перебігом госпітального піеріоду. Доведено, що старший вік хворих, підвищення рівня глюкози, зниження рівня гемоглобіну дозволяє своєчасно прогнозувати високий ризик виникнення ускладнень та своєчасно скоригувати терапію в цій групі.

П'ятий розділ присвячений порівняльному аналізу впливу подвійної антитромбоцитарної терапії та черезшкірного коронарного втручання на виникнення серцево-судинних ускладнень у віддаленому періоді після перенесеного ГКС без підйому сегмента ST. Аналіз проводився за методом підбору відповідних груп («Case-matched-Control») з урахуванням 11-12 факторів. Автором доведено, що у пацієнтів, які приймали два

антиагреганти, достовірно знижувався ризик виникнення серцево-судинних ускладнень протягом року. Було виявлено тенденцію до зменшення частоти розвитку ускладнень протягом року у пацієнтів, яким була виконано черезшкірне коронарне втручання під час госпіталізації. Очевидно, відсутність значущого впливу на прогноз можна пояснити відносно невеликою кількістю спостережень.

У шостому розділі автор описує винайдені маркери ускладнень IXС на етапах 12, 36 і 60 місяців. На їх основі розроблено високоінформативні моделі ризику виникнення несприятливих подій (сума випадків серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда і нестабільної стенокардії) при тривалому спостереженні. Моделі створено за допомогою сучасних статистичних та математичних методик, із включенням найбільш вагомих факторів ризику, визначенням найбільш прогностично значимих кількісних показників, а їх інформативність доведено на основі ROC-кривих. Також було проведено верифікацію моделей прогнозування ризику досягнення комбінованої кінцевої точки після перенесеного ГКС з використанням іншої групи пацієнтів. Це дозволило підтвердити інформативність запропонованих моделей, що означає їх валідність та можливість практичного використання.

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 висвітлено в 11 публікаціях, а саме 7 статтях у спеціалізованих наукових фахових виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах. Отримано два деклараційні патенти на корисну модель. Зміст автoreферату 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 Довгань Н.В. 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. Варто особливо наголосити, що результати роботи базуються на оригінальному клінічному матеріалі, отриманому у провідному науковому центрі України, вони оприлюднені на кількох наукових форумах національного рівня. 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. Як змінюється ведення хворих з ГКС у випадку виявлення маркерів несприятливого прогнозу перебігу хвороби протягом 36 і 60 місяців?
2. Яка роль тропонінів в оцінці ризику виникнення ускладнень у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST у різних термінах спостереження?
3. Як пояснити роль прийому нітратів до госпіталізації у прогнозуванні виникнення ускладнень при тривалому спостереженні?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Результати дисертаційної роботи Довгань Наталії Володимирівни слід використовувати у роботі кардіологів, терапевтів та сімейних лікарів. Отримані дані доцільно врахувати при перегляді клінічного протоколу ведення пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST. Результати дослідження доцільно впроваджувати також у педагогічну діяльність кафедр, на яких здійснюється післядипломне навчання лікарів.

### **Висновок щодо відповідності дисертації існуючим вимогам.**

Дисертаційна робота Довгань Наталії Володимирівни «Маркери характеру перебігу IХС у хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST за даними коротко- та довготривалого спостереження», яку

подано 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 виявлення факторів ризику та особливостей перебігу ГКС без підйому сегмента ST, а також у визначенні критеріїв підвищеного ризику виникнення ускладнень на етапах 12, 36 і 60 місяців.

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 в друкованих працях і на медичних форумах, дисертація Довгань Наталії Володимирівни 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.) щодо 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**

**Національного університету охорони здоров'я**

**України імені І.Л.Ільиника**

**д. мед. н., професор**



**О. Й. Жарінов**

*О. Жарінова залишено  
секретар В. Гравура  
Б. Гравура*