

ВІДГУК

офиційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету Коваль Олени Акіндинівни 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», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність роботи. Тема дисертаційної роботи стосується стратифікації ризику хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ), поліпшення їх лікування за рахунок оцінки порушень та покращення ендотелій-залежної судинної реактивності. Актуальність теми обумовлена високою летальністю та інвалідизацією пацієнтів з ІМ навіть за умов використання методів реваскуляризаційної та медикаментозної терапії. Автор розвиває сучасну концепцію нестабільного пацієнта з ГІМ, на відміну від більш механістичної концепції нестабільної бляшки як причини розвитку та ускладнень ГІМ, реалізує в роботі глибокий інтегративний патогенетичний підхід і обумовлює вибрані підходи до лікування. Дисертант запропонував і вивчив різні механізми реалізації ендотеліальної дисфункції (ЕД), насамперед генетичні, пов'язані також з імунною відповіддю, метаболічним середовищем, функцією інших важливих органів-мішеней (нирки), окрім безпосередніх судинних реакцій та детальної сучасної оцінки скоротливої функції серця – це робить дисертацію глибоким, послідовним і цилісним дослідженням в вирішенні однієї з важливих проблем сучасної кардіології. На основі інтегральної оцінки та корекції ЕД дисертант переконливо прогнозує відновлення та покращення міокардіальної перфузії після реваскуляризації міокарда та обґрунтовує нові медикаментозні підходи для її досягнення.

Ендотеліальна дисфункція є важливою складовою у розвитку гострого ІМ та ускладнень реперфузійної терапія, які є однією з основних проблем при проведенні первинних коронарних втручань (синдром невідновленого кровотоку та реперфузійне ушкодження серця). В основі синдрому no-reflow,

slow-flow лежить мікроваскулярна обструкція в результаті мікроемболізації, ішемічного чи реперфузіонного пошкодження мікроциркуляції та/або функціональних порушень її регуляції. Останній компонент залежить від генетичних та набутих особливостей ендотелій-залежної судинної реактивності та може піддаватися корекції. Це теоретично надає підстави для використання препаратів, які покращують функцію ендотелію, для попередження та лікування ускладнень реперфузійної терапії у пацієнтів з ГІМ. Ця гіпотеза стала основою проведеного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконання роботи проводилося в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно з планом науково-дослідних робіт відділу реанімації та інтенсивної терапії. Окремі частини роботи проводилися в рамках чотирьох тем відділу: 1. «Вивчити детермінанти короткотривалого та довгострокового прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні сучасної патогенетичної терапії» (№ держреєстрації: O104U003665); 2. «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» (№ держреєстрації: 0113U002056); 3. «Визначити особливості розвитку, перебігу та прогнозу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у хворих молодого віку» (№ держреєстрації 0116U003064); 4. «Оцінити клініко-прогностичне значення порушень ліпідного обміну і гуморально-клітинного імунітету у ранні терміни гострого коронарного синдрому та розробити методи їх корекції» (№ держреєстрації 0119U100024). У двох з цих тем, дані з яких сформували основу дисертації, здобувач був відповідальним виконавцем, у двох – співвиконавцем.

Рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їхня вірогідність.

Автором обстежена велика кількість пацієнтів – 817 пацієнтів з ГІМ різних клінічних підгруп, з яких 680 хворих мали ГІМ з елевацією сегмента

ST згідно сучасних критеріїв діагностики. Також в роботі були сформовані достатні за обсягом групи контролю: дві (83 та 30 осіб, відповідно), одну з яких склали умовно здорові донори, іншу – 50 хворих з підтвердженою стабільною IXС.

В роботі використовували цілий ряд сучасних генетичних, імунологічних, біохімічних та інструментальних досліджень. Особливу цінність має використання найсучасніших методів для оцінки наявності реперфузійних ускладнень, а також глибини та розповсюдженості ГІМ-застосування магнітно-резонансної томографії з гадолінієвим контрастуванням та обчисленням отриманих результатів за допомогою пакету кардіологічних програм (кардіо-МРТ). В роботі чітко доведені патогенетично строки проведення МРТ для виявлення синдрому no-reflow та інtramіокардіальної геморагії (3-4 доба ГІМ) та оцінки остаточних розмірів ГІМ (90 доба). Розвиток синдрому no-reflow оцінювали також на підставі детального аналізу запису коронароангіографії з оцінкою міокардіальної перфузії за шкалою MBG. Проводилася оцінка маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції, прооксидантного стресу. Включені у дослідження пацієнти отримували медикаментозну терапію у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України на момент включення. Більшості пацієнтів проведена коронароангіографія та первинна реваскуляризація міокарда у межах перших 6-12 годин від розвитку симптомів захворювання.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою електронних таблиць статистичної програми STATISTICA 10 (компанія StatSoft Inc, США) та IBM SPSS Statistics 20 (США) з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Оцінку перебігу захворювання в залежності від генотипу промотору T-786C проводили за методом Каплана-Майера з побудовою кумулятивних кривих. Критерієм достовірності відмінностей вважався $p < 0,05$.

Означене дає можливість вважати, що дисертація виконана на сучасному високому методологічному рівні, сформульовані положення, висновки та рекомендації повністю обґрунтовані.

Наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, отриманих даних.

Наукова новизна дисертаційної роботи не викликає сумнівів. Більшість досліджень, які потім стали основою дисертації, проводилися вперше в Україні та паралельно з провідними кардіологічними центрами в світі, деякі положення та гіпотези взагалі сформульовані вперше.

Велика частина дисертації присвячена вивченю генетичних передумов для виникнення ендотеліальної дисфункції. Вперше в Україні на достатньо великій однорідній популяції оцінена частота виявлення трьох генетичних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-сінтетази (eNOS) у умовно здорових донорів та серед пацієнтів з ГІМ. Показано, що поліморфізм промотору T786C гена достовірно частіше виявляється у пацієнтів з ГІМ, незалежно від клінічної форми (з/без елевації сегменту ST), асоціюється з погіршенням результатів проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ) та підвищеннем лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції, а також дозволяє виявити хворих високого ризику госпітальних та постгоспітальних ускладнень. Вперше проведена спроба оцінити ефективність тромболітичної терапії та статинотерапії в залежності від поліморфізму гена eNOS та ступеню ендотеліальної дисфункції. Результати генетичної частини роботи увійшли майже до всіх мета-аналізів, присвячених оцінці значення поліморфізму промотору T786C гена eNOS для розвитку ішемічної хвороби серця.

В роботі вперше показано, що важливою складовою спонтанної реканалізації інфаркт-залежної коронарної артерії та повного відновлення міокардіальної перфузії після первинної ПТКА є краща функція ендотелію за результатами ППЗВ, і зроблено висновок про участь ендотеліальної дисфункції у патогенезі синдрому no-reflow. Для профілактики синдрому запропоноване якомога раннє призначення статинів, відомих своїм

позитивним впливом на функцію ендотелію. В роботі вперше в реальній клінічній практиці оцінені основні фактори ризику геморагічної трансформації інфаркту міокарда, її тісна пов'язаність з ЕД, та показана можливість її попередження при застосуванні внутрішньовенного кверцетину.

Автором вперше на великій кількості хворих був продемонстрований зв'язок між порушеннями циркулярної деформації на першу добу ГІМ та розвитком ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ, що може використовуватися на практиці для виявлення пацієнтів з високим ризиком патологічного післяінфарктного ремоделювання.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу відділень кардіології, які займаються лікуванням пацієнтів з ГІМ, у містах Києві, Одесі, Івано-Франківську, Черкасах, Харкові. За результатами роботи отримані 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура роботи.

Обсяг дисертації є достатнім для висвітлення основних положень роботи. Дисертація написана на 402 сторінках машинописного тексту. Структура дисертації – є класичною, дисертація складається з анотації (8 сторінок), вступу (10 сторінок), огляду літератури (39 сторінок), опису матеріалів та методів дослідження (35 сторінок), п'яти розділів власних досліджень (187 сторінок), узагальнення результатів (17 сторінок), висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел (всього – 463 літературних джерела, кирилицею – 61, латиницею -402) та чотирьох додатків.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

Робота проводилася протягом тривалого часу (15 років) та мала етапність від вивчення генетичних передумов для розвитку ендотеліальної дисфункції при ГІМ, до оцінки частоти її виявлення в реальній клінічній практиці та значення для розвитку ускладнень. На цій основі доведена

патогенетична значущість ЕД незалежно від виду реваскуляризації (ТЛТ, первинне ЧКВ), запропоновані нові підходи попередження розвитку синдрому невідновленого кровотоку та інtramіокардіальної геморагії.

На першому етапі було показано, що мононуклеотидний поліморфізм промотора гена ендотеліальної NO синтази в положенні 786 ($T^{786} \rightarrow C$) значно частіше відмічається у пацієнтів з ГІМ, ніж в контрольній групі. Пацієнти з поліморфізмом мають порушення ендотеліальної функції за результатами проби з потік-залежною вазодилатацією та рівнем фактору Вілебранда та характеризуються більшою кількістю клінічних ускладнень госпіtalного та постгоспіtalного періодів захворювання.

Дуже цікавою є оцінка клінічної ефективності статинотерапії в залежності від поліморфізму промотору гена eNOS. Початок дослідження ще у середині 2000 років дозволив автору виділити унікальну на сьогодні контрольну групу – 92 пацієнти, які не отримували терапію статинами протягом госпіtalального періоду ГІМ. Продемонстровано, що динаміка показників ліпідного спектру крові та результатів проби з реактивною гіперемією як на фоні прийому статинів, так і у пацієнтів без статинів не відрізнялися в залежності від генотипу eNOS. Однак, покращення результатів клінічного перебігу ГІМ на фоні терапії статинами у помірних дозах (40 мг сімвастатину або 20 мг аторвастиatinу) спостерігали тільки у пацієнтів з -TT786 генотипом промотора. Отримані дані дозволили автору висунуту гіпотезу про «клінічну резистентність» до дії помірних доз статинів у пацієнтів з -TC786 та -CC786 варіантами генотипів (більше половини пацієнтів). Саме тому на подальших етапах роботи у випередження до існуючих на той час рекомендацій автор вивчав ефективність високих доз статинів та комбінованої гіполіпідемічна терапія.

Для клінічної оцінки функції ендотелію у пацієнтів ГІМ в роботі використовували пробу з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ) з чіткою стандартизацією умов і строків проведення. ППЗВ стала однією з найбільш уживаних методик для визначення ендотеліальної функції завдяки її значній

передбачувальній цінності, легкості використання (в тому числі в динаміці спостереження), низький вартості та відсутності додаткового ризику для пацієнта. Виявлено, що пацієнти з ГІМ мають суттєве погіршення результатів ППЗВ на першу добу захворювання, а початковий результат проби не залежав від більшості відомих факторів ЕД. Втім, гірші показники ППЗВ при надходженні відмічали у хворих молодого віку та пацієнтів з початковою дисфункцією нирок ($\text{ШКФ} < 90 \text{ мл/хв./1.73 м}^2$), що знову вказує на важливість оцінки генотипу хворого.

Дуже сучасною частиною роботи в розумінні патогенезу синдрому no-reflow та геморагічної трансформації ГІМ є оцінка ролі порушень ендотеліальної функції. Було виявлено, що пацієнти з поганим відновленням міокардіальної перфузії після реваскуляризації інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії мають більш значні та триваліші порушення ендотеліальної функції. Отримані дані дозволили автору довести доцільність нових підходів до попередження синдрому no-reflow за рахунок покращення функції ендотелію, а саме гіполіпідемічної терапії високої інтенсивності (в тому числі комбінованої). Ці результати виглядають дещо несподіваними з урахуванням тільки гіполіпідемічної дії, оскільки статинотерапію починали трохи більше, ніж за годину до проведення первинного коронарного втручання. Докладний огляд літератури дозволив автору знайти можливі механізми такого швидкого ефекту статинів, а також отримати підтвердження своїх даних у ряді експериментальних та клінічних, у тому числі багатоцентрових (SECURE-PCI), досліджень. Безумовно, дуже велику практичну значимість представляють новітні результати, щодо можливості попередження геморагічної трансформації ГІМ шляхом застосування внутрішньовененої розчинної форми кверцетину. Незважаючи на невелику кількість обстежених (включено 37 пацієнтів, з яких кардіо-МРТ на 3-4 добу провели у 24 пацієнтів), ретельний відбір хворих (тільки пацієнти з переднім IM, які госпіталізувалися у межах в середньому 2,5 годин від розвитку симптоматики), централізований характер рандомізації у

дослідження (пацієнти приймали участь у багатоцентровому дослідженні ПРОТЕКТ), використання магнітно-резонансної томографії для виявлення інtramіокардіальної геморагії значно підсилюють достовірність отриманих даних.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих наукових роботах.

За матеріалами дослідження здобувачем опубліковано 57 робіт, з них 24 статті у виданнях, рекомендованих МОН України, 1 робота – в закордонному виданні, 3 статті - у інших виданнях. 2 роботи були надруковані в журналах, що входять до наукометричної бази Scopus. Опубліковано 27 тез в матеріалах провідних вітчизняних та закордонних конгресів. Основні положення роботи були представлені та обговорені на Національних конгресах кардіологів, національних та закордонних з'їздах та науково-практичних конференціях. За результатами роботи здобувач мав 2 усні доповіді в рамках Європейського конгресу кардіологів (м. Барселона, 2006 рік) та (м. Рим, 2016 рік), 1 усну доповідь в рамках Європейського конгресу з невідкладної кардіології (м. Стамбул, 2012 рік), неодноразово представляв стендові доповіді в рамках національних та закордонних конгресів та з'їздів.

Зauważення щодо змісту дисертації та автореферату та їх оформлення.

Оцінка дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача не виявила принципових зауважень, однак необхідно відзначити деякі питання:

1. Назви розділів 4 та 6 звучать як задачи дослідження, а не узагальнення певних результатів;
2. В подальших дослідженнях (з 2-го етапу) форма ГІМбпСТ майже повністю виключена, незважаючи на дуже цінні результати щодо впливу ЕД на всі точки дослідження у цих хворих на 1-му етапі. Це є логічним для розділу оцінки ТЛТ і певною мірою первинного ЧКВ, але не оцінки впливу статинотерапії та кверцетину,

враховуючи подальший знаний несприятливий клінічний прогноз і цієї групи ГІМ.

3. В повністю обґрутованих результатами дослідження практичних рекомендаціях краще було б мати таку послідовність їх надання: 3 (найбільш загальна за діагностикою); 4,2 (загальні щодо лікування); 1, 5 ,6 - діагностика окремих ускладнень.

Питання для дискусії:

1. Чому було проведено виключення хворих з ГІМбпСТ з подальших етапів дослідження?
2. Щодо методів лікування:
 - чи не є результати глибокого дослідження ІМГ підставою для рекомендації однотипної антикоагуляції з НМГ болюсом еноксапарину на догоспітальному етапі хворим, що скеровуються на первинне ЧКВ взагалі, без змін антикоагулянту (результати досліджень SYNERGY, ATOL, рекомендацій ESC, 2020)?
 - кому з хворих на додачу до високодозової статинотерапії доцільно буде призначити ще й розчинну форму кверцетину?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи в клінічній практиці.

Отримані результати можуть бути використані в клінічній практиці відділень кардіологічного профілю, реанімації та інтенсивної терапії, інтервенційної кардіології та кардіохірургії, які надають допомогу хворим на ГІМ, а також впроваджені в педагогічний процес на кафедрах кардіології та функціональної діагностики.

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 завершеною та самостійною роботою, в якій вирішена одна з наукових проблем сучасної кардіології та отримані нові,

науково-обґрунтовані дані щодо ролі порушень ендотеліальної функції в розвитку ГІМ та його ускладнень - синдрому невідновленого кровотоку та інtramіокардіальної геморагії, вдосконалення підходів до прогнозування розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ, запропоновані нові підходи до їх лікування, в тому числі враховуючи негайні плейотропні ефекти гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з ГІМ.

Результати роботи дозволяють підвищити ефективність лікування хворих з ГІМ, попередити розвиток післяінфарктного патологічного ремоделювання та серцевої недостатності. Актуальність та новизна одержаних результатів, їх практична значимість дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Лутая Я.М. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затверженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 до дисертаций на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія. Автор дисертації заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Опонент

*професор кафедри внутрішньої медицини З
ДДМУ,
доктор медичних наук,
професор*

