

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук, керівника Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології КП «Луцька міська клінічна лікарня», професора Ягенського Андрія Володимировича на дисертаційну роботу Лутая Ярослава Михайловича «Ендотелійзалежна 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.**

Основою лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) є відновлення кровотоку в інфаркт-обумовлюючій коронарній артерії. На сучасному етапі пріоритетним методом реперфузії є первинна ангіопластика та стентування. Ефективність первинної ангіопластики залежить від часу, який пройшов від розвитку симптомів гострого ІМ. Чим раніше доставлений пацієнт, тим кращі результати реваскуляризації. В Україні за останні роки досягнуті суттєві успіхи в створенні реперфузійної мережі і, відповідно, істотно покращено лікування пацієнтів з ІМ.

Втім, відкриття коронарної артерії не завжди приводить до відновлення повноцінного кровопостачання міокарду і може асоціюватись із рядом проблем. Однією з таких проблем є феномен slow- або no-reflow, коли відновлення кровотоку в епікардіальній частині інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії не призводить до його відновлення на рівні мікроциркуляції. У деяких пацієнтів реканалізація коронарної артерії може призводити до реперфузійного пошкодження міокарда та геморагічної трансформації інфаркту. Обидва ці наслідки реперфузії можуть погіршувати прогноз, збільшувати кількість ускладнень, уповільнює процеси загоєння та рубцювання. Тому розробка нових підходів до попередження та лікування феномену no-reflow та пошкодження міокарда в умовах ішемії/реперфузії є актуальною проблемою сучасної кардіології.

В основі розвитку феномену no-reflow лежить багато чинників, при цьому їх патогенетичне та клінічне значення на сьогодні остаточно не встановлено, як і не розроблені ефективні методи відновлення мікроциркуляції. Останнім часом все більше уваги у якості причинного фактору для виникнення феномену no-reflow приділяють дисфункції ендотелію. Стан ендотеліальної функції відповідає за стійкість мікроциркуляції до ішемічного (в умовах закритої коронарної артерії) та реперфузійного (після реканалізації) ушкодження, обумовлює функціональну реакцію мікроциркуляції на відновлення кровотоку. Тому можливість попередження та лікування реперфузійних ускладнень через вплив на функцію ендотелію, що розглянуто в роботі, виглядає досить перспективною.

На сьогодні вважається, що функціональні порушення мікроциркуляції, обумовлені ендотелій-залежними та -незалежними механізмами, передують та сприяють розвитку ГІМ. Таким чином, своєчасна корекція цих порушень дозволить не тільки обмежити величину інфаркту міокарда за рахунок попередження реперфузійних ускладнень, але й позитивно вплине на розвиток повторних ішемічних ускладнень.

Механізми, які лежать в основі порушень ендотелій-залежної судинної реактивності, можуть мати спадковий характер. Було показано, що деякі поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтетази, знижують продукцію NO та сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції. Втім, можливість медикаментозної корекції таких змін до цього часу невідома. У зв'язку з тим, що NO регулює не тільки тонус судин, але й впливає на процеси запалення та тромбоутворення ефективність базисних препаратів для лікування ГІМ в умовах генетичного поліморфізму може суттєво змінюватися, а вивчення цього питання дозволить наблизитись до створення індивідуалізованих підходів до оцінки ризику та лікування

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

Робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України у рамках науково-дослідних робіт відділу реанімації та інтенсивної терапії:

1. «Вивчити детермінанти короткотривалого та довгострокового прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні сучасної патогенетичної терапії» - № держреєстрації O104U003665 -виконання 2004-2006 рр.;
2. «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» - № держреєстрації 0113U002056 – виконання 2013 – 2015 рр.;
3. «Визначити особливості розвитку, перебігу та прогнозу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у хворих молодого віку» - № держреєстрації 0116U003064 – виконання 2016 – 2018 рр.;
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 – виконання 2019 – 2021 рр.

Дисертант був відповідальним виконавцем двох тем, у межах яких була проведена основна частина дисертаційних досліджень (2013-2018 рр.), та співвиконавцем у двох інших темах.

### **Наукова новизна отриманих даних.**

В роботі вперше показано, що порушення функції ендотелію асоціюється з розвитком синдрому невідновленого кровотоку та інтраміокардіальної геморагії після первинної ПТКА з приводу ГІМ. На базі цих результатів протестовано новий підхід щодо попередження та лікування цього синдрому з використанням препаратів, які позитивно впливають на функцію ендотелію. За результатами отримані нові схеми медикаментозної терапії, які ефективно попереджають ускладнення реперфузійної терапії.



Вперше показано, що ефективність статинотерапії та тромболітичної терапії у пацієнтів з ГІМ залежить від поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтетази. На основі цих результатів автор пояснює відсутність позитивного ефекту помірних доз статинів у пацієнтів з ГІМ у ряді міжнародних багатоцентрових досліджень та необхідність застосування високих доз препаратів в гострий період інфаркту міокарда.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Було показано, що супутнє використання терапевтичної дози низькомолекулярного гепарину на догоспітальному етапі та  $\geq 10000$  МО нефракціонованого гепарину під час первинної ПТКА на фоні подвійної анитромбоцитарної терапії суттєво підвищує ризик геморагічної трансформації ГІМ. У зв'язку з тим, що подібна схема досить часто використовується під час ведення хворих з ГІМ, результати роботи мають велику практичну значимість та вимагають зміни існуючих схем антитромботичної терапії.

Велике практичне значення мають результати дослідження щодо можливості попередження розвитку інтраміокардіальної геморагії на фоні внутрішньовенної інфузії інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину. Так як препарат не входить до рекомендованих Європейським товариством кардіологів схем лікування ГІМ, отримані дані вимагають підтвердження у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях, що може змінити стандарти лікування ГІМ.

Сучасні методи комп'ютерної оцінки результатів інструментальних методів дослідження знаходять все ширше застосування в клінічній практиці. Одним з таких підходів є додатковий аналіз даних ультразвукового дослідження серця з можливістю оцінки деформації ЛШ у різних площинах, який отримав назву – спекл-трекінг ехокардіографія. Цей сучасний метод діагностики широко застосовувався у дисертаційному дослідженні. Дуже важливим з практичної точки зору виявилися результати дослідження щодо

можливості виявлення хворих з високим ризиком післяінфарктної дилатації ЛШ на основі оцінки даних циркулярної деформації вже на першу добу ГІМ.

**Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень,  
висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані належним чином. Для вирішення поставлених задач автором обстежено 817 пацієнтів з гострим ІМ, які поступили у межах 12 (пацієнти з елевацією ST) або 24 годин (пацієнти без елевації ST) від розвитку симптомів захворювання. Дослідження виконувалося протягом тривалого часу (починаючи з 2003 року) та має чітку етапність. На першому етапі автором обстежена роль генетичних мононуклеотидних поліморфізмів у розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ГІМ та значення цих поліморфізмів для розвитку ускладнень госпітального та постгоспітального періодів захворювання. Вже на цьому етапі автором отримані результати щодо більшої схильності до реканалізації коронарної артерії у пацієнтів з відсутністю поліморфізму та збереженою ендотеліальною функцією. На другому етапі автором з використанням сучасних методів інструментальної діагностики виявив роль порушень ендотеліальної функції у розвитку синдрому no-reflow та інтраміокардіальної геморагії та запропонував на цій основі нові підходи до попередження та лікування цих ускладнень.

Для виявлення синдрому невідновленого кровотоку в роботі використовували оцінку міокардіальної перфузії за даними коронаровентрікулографії (оцінка за шкалою MBG) та магнітно-резонансної томографії (у фазу раннього гадолінієвого контрастування). Для виявлення інтраміокардіальної геморагії використовували магнітно-резонансну томографію на 3-4 добу від розвитку ГІМ (режим T2 зважений). Використані методи відповідають найсучаснішому рівню діагностики.

У роботі широко використовувалися ультразвукові методи дослідження для оцінки розмірів та функції серця (ЕхоКГ, спекл-трекінг ЕхоКГ) в динаміці



спостереження (перша, 10-а, 90-та доба від розвитку симптомів захворювання), що надало автору додаткову інформацію про схильність пацієнтів до розвитку післяінфарктної дисфункції та дилатації ЛШ.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за правилами медичної статистики з використанням сучасних статистичних програм.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота Лутая Я.М. займає 402 сторінки друкованого машинописного тексту, складається з традиційних розділів анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів із власними результатами, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел літератури складається з 463 найменувань, з них кирилицею - 61 та латиницею - 402 літературних джерела. В роботу також включені 4 додатки. Структура та обсяг дисертаційної роботи є достатніми для представлення основних результатів, висновків та практичних рекомендацій. Кількість використаних літературних джерел є достатньою.

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

Робота розділена на дві частини. У першій частині автором проведена оцінка ролі поліморфізмів гену ендотеліальної NO-синтетази у розвитку ГІМ та його ускладнень. Патогенетичне значення для розвитку ГІМ мав тільки поліморфізм промотора T-786C, при цьому наявність патологічної C-алеля в генотипі хворих також обумовлювала розвиток ускладнень протягом госпітального та постгоспітального періодів ГІМ. Фармако-генетичні дослідження виявили, що тромболітична терапія стрептокіназою за неінвазивними критеріями призводить до відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії майже в 70% випадків у пацієнтів з -786TT генотипом промотора (44% хворих), при цьому ефективність препарату у хворих з

поліморфізмом гену була майже вдвічі нижчою. Призначення помірних доз статинів з першої доби ГІМ не попереджало розвиток госпітальних ускладнень у хворих з поліморфізмом промотору гена eNOS, незважаючи на зниження рівня ліпідів крові та позитивну динаміку результатів проби з потік-залежною вазодилатацією (ППЗВ).

Проведена оцінка функціонального стану ендотелію за результатами ППЗВ у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду захворювання. За результатами дослідження був виявлений взаємозв'язок між функціональним станом ендотелію та ступенем відновлення міокардіальної перфузії після проведення первинної ПТКА, що дозволило авторам припустити можливу патогенетичну участь порушень ендотеліальної функції у розвитку синдрому невідновленого кровотоку. Порівняльний аналіз раннього призначення гіполіпідемічної терапії помірної та високої інтенсивності реваскуляризованим пацієнтам з ГІМ з елевацією сегмента ST підтвердив отримані дані. Було показано, що призначення високоінтенсивної статинотерапії в середньому за  $1,2 \pm 1,4$  години до відкриття інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії дозволяє значно знизити вірогідність розвитку синдрому невідновленого кровотоку, навіть у порівнянні з терапією статинами середньої інтенсивності. Автор пов'язує цей результат, в тому числі, з можливим впливом статинів на функцію ендотелію. Дійсно, позитивні ефекти статинів на ендотеліальну функцію є добре відомими та були продемонстровані як у доклінічних дослідженнях, так і у різних категорій хворих, в тому числі у пацієнтів з ГКС. В роботі також було показано, що зниження ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  (краще  $< 1,4$ ) ммоль/л протягом 3 міс. спостереження, якого значно частіше досягали саме на фоні призначення високоінтенсивної терапії, суттєво покращувало результати проби з реактивною гіперемією. Але для реалізації цього ефекту потрібен час. Безумовно, така швидка реалізація ефекту високоінтенсивної статинотерапії не пов'язана з гіполіпідемічними ефектами цих препаратів та обумовлена їх додатковими ефектами. Окрім позитивного впливу на функцію ендотелію,



статини мають додаткову антитромботичну та протизапальну дію, які є дуже корисними у захисті коронарної мікроциркуляції та попередженні синдрому невідновленого кровотоку. Автор слушно піднімає ці питання в обговоренні отриманих результатів та приводить цілий ряд експериментальних та клінічних досліджень на підтвердження отриманих даних.

Важливою частиною роботи є оцінка можливих причин розвитку інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) після проведення первинної реваскуляризації у пацієнтів з ГІМ в умовах реальної клінічної практики. Обстежена група хворих є невеликою за кількістю, але досить ретельно відібраною – було включено 37 пацієнтів з першим переднім своєчасно (в середньому через  $2,8 \pm 1,4$  год. від розвитку симптомів захворювання) реваскуляризованим ГІМ. Автором продемонстровано, що за даними МРТ на 3-4 добу ознаки геморагічної трансформації мали 37,5% обстежених хворих. В роботі показана можливість попередження ІМГ при застосуванні внутрішньовенної форми інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетина.

В дослідженні проведена оцінка впливу внутрішньовенної терапії кверцетином на функцію ендотелію та клінічний перебіг захворювання у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST. Показано, що кверцетин позитивно впливає на функцію ендотелію та має антиоксидатні властивості (зниження рівня мієлопероксидази), що обумовлює зменшення вірогідності розвитку ІМГ та зменшення внутрішньогоспітальних ускладнень, навіть в умовах максимальної сучасної терапії ГІМ.

#### **Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих наукових роботах**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 57 друкованих робіт, з них 27 статей (24 статті - у фахових виданнях, що внесені до переліку ДАК України, 2 роботи - у виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus). Робота обговорювалася на чисельних конференціях, з'їздах та конгресах. У



співавторстві за результатами дисертаційної роботи опубліковано 27 тез (17 тез англomовні).

### **Зауваження щодо змісту дисертації.**

При рецензуванні дисертації не виявлено суттєвих недоліків відносно методології проведення дослідження, які би вплинули на його результати та змогли би викривити правильність зроблених висновків. Виглядає дещо перевантаженим другий розділ дисертації, в якому подана дуже ретельна характеристика всіх обстежених груп хворих з великою кількістю таблиць. Втім, це дає змогу отримати додаткову та більш повну інформацію щодо обстежених пацієнтів та правильно інтерпретувати отримані дані.

У рамках наукової дискусії хотілося би задати автору декілька питань за результатами дисертаційної роботи:

1. Як Ви можете пояснити частіший розвиток інтраміокардіальної геморагії у пацієнтів з односудинним ураженням коронарних артерій та рідший її розвиток при багатосудинному ураженні?
2. Які механізми лежать в основі попередження інтраміокардіальної геморагії на фоні застосування внутрішньовенного кверцетину та як Ви можете пояснити цей ефект?

### **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 актуальним дослідженням. Робота спрямована на вирішення важливої науково-практичної проблеми сучасної кардіології, а саме пошуку нових шляхів попередження та лікування реперфузійних ускладнень на підставі оцінки ендотелійзалежної судинної реактивності. За актуальністю, методологічним рівнем проведених досліджень, науковою та практичною значимістю, обґрунтованістю висновків, оформленням, кількістю та обсягом

опублікованих статей робота Лутая Я.М. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Керівник Волинського обласного  
центру кардіоваскулярної патології  
КП «Луцька міська клінічна лікарня»,  
доктор медичних наук, професор



А.В. Ягенський

