

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук Юзвенко Тетяни Юріївни
на дисертаційну роботу Галькевич Марти Петрівни за темою:
«Особливості перебігу гострого коронарного синдрому за наявності
цукрового діабету 2 типу та інших факторів ризику ішемічної
хвороби серця», подану до Спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), належать до основних причин смертності населення у більшості країн світу. Перше місце серед цих захворювань посідає гострий коронарний синдром (ГКС). Виникнення і перебіг ІХС у більшості випадків зумовлений поєднанням декількох факторів ризику: артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальне ожиріння, гіподинамія, надмірна маса тіла, психосоціальні фактори, надмірне вживання алкоголю, професійно-шкідлива праця тощо. Хоча упродовж останніх років спостерігається стійка тенденція до зниження смертності від ІХС завдяки запровадженню технології інтервенційного лікування, актуальним залишається поглиблений аналіз чинників ризику ІХС, які можуть негативно впливати на перебіг і прогноз ГКС.

Наявність ЦД 2-го типу з супутньою комор бідною патологією в поєднанні з іншими факторами ризику ІХС сприяє частішому виникненню кардіоваскулярних ускладнень. За смертністю ЦД посідає третє місце після серцево-судинної (СС-) патології та злюкісних новоутворень і призводить до ранньої інвалідизації населення, що пов'язано із розвитком пізніх судинних ускладнень. 75-80% пацієнтів із ЦД 2-го типу помирають від СС-подій, половина з яких припадає на гострий інфаркт міокарда (ІМ). У патогенезі розвитку СС-ускладнень при ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС важлива роль належить змінам у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу. Ультраструктурні зміни тромбоцитів є раннім предиктором розвитку судинних ускладнень при ЦД.

Таким чином, на сьогодні залишається актуальним і клінічно значимим поглиблений аналіз факторів ризику та їх поєднання на перебіг і прогноз ГКС, а також дослідження структурно-функціональних змін тромбоцитів та морфологічних ознак здатності їх до активації під впливом різноманітних чинників ризику ІХС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512), співвиконавцем якої є дисертант.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертациї. Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації базується на достатньому обсязі клінічного матеріалу. Дисертантом обстежено 167 пацієнтів з використанням методів дослідження, які відповідають поставленим завданням. Додатково проаналізовано ультраструктурні зміни тромбоцитів венозної крові у 50 осіб з ІХС та різними факторами ризику за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження. Всі пацієнти були співставимі за віком і статтю. Обсяг обстежень відповідає поставленим завданням, зокрема проведено комплекс сучасних лабораторних та інструментальних обстежень. Застосовано сучасні статистичні методи, що відповідають вимогам до наукових досліджень. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації цілком обґрунтовані змістом дисертаційної роботи, відповідають меті і завданням дослідження. Матеріали дисертаційної роботи викладені чітко, послідовно і структуровано.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні. Проаналізовано результати впливу ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС на особливості розвитку і клінічного перебігу ГКС упродовж стаціонарного етапу лікування, а також взаємозв'язок з рівнями маркерів розвитку серцевої недостатності і міокардіального стресу у вигляді NT-proBNP і ST2. Отримані додаткові дані щодо результатів

впливу первинного коронарного стентування на розвиток ранніх ускладнень захворювання упродовж госпітального періоду. Розширено наукові дані щодо впливу ЦД 2-го типу та інших чинників ризику ІХС на морфо-функціональний стан тромбоцитів як первинної ланки гемостазу за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень.

Автором додовано наукові дані про негативний вплив ЦД 2-го типу, АГ, дисліпідемії, надмірного вживання алкоголю, куріння, професійних шкідливостей та їх поєдання на виникнення та клінічний перебіг ГКС. З'ясовано, що наявність ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС видозмінює клінічну картину ГКС, що утруднює своєчасну діагностику.

Уточнено взаємозв'язки між клінічним перебігом ГКС і розвитком СС-ускладнень (гостра чи хронічна серцева недостатність, гостра аневризма лівого шлуночка, рецидив ІМ, порушення ритму і провідності) та рівнями біомаркерів ST2 і NT-proBNP, а також визначено їх прогностичне значення у перебігу ІХС. При одночасному підвищенні рівнів показників NT-proBNP і ST2 вище їх референтних значень спостерігали підвищений ризик виникнення СС-ускладнень гострого ІМ упродовж стаціонарного лікування.

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові дисертантом вперше з'ясовано, що наявність у пацієнтів з ГКС таких факторів ризику ІХС, як куріння та професійні шкідливості призводять до ознак кальцифікації та підвищеної адгезивності тромбоцитів. За вказаних обставин виникає дегенерація та апоптоз кров'яних пластинок і високий ризик СС-ускладнень, зокрема розвитку гострого ІМ, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом коронарних артерій.

Вперше встановлено, що ЦД 2-го типу теж призводить до дегенеративних змін тромбоцитів і їх кальцифікації, а відтак – зниження функціональних властивостей та можливої появи резистентності до антиромбоцитарних препаратів у пацієнтів з високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента.

Практичне значення. Доведена доцільність проведення оцінки стану коронарного русла у пацієнтів з ГКС за допомогою коронароангіографії з метою

з'ясування причини ангіозного болю та вибору оптимального методу лікування.

Результати дисертаційного дослідження вказують на важливість активного виявлення та корекції факторів ризику ІХС (модифікація способу життя, контроль рівня АТ, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, відмова від шкідливих звичок) з метою попередження розвитку ГКС.

Обґрунтована доцільність проведення додаткових лабораторних досліджень, а саме визначення біомаркерів ST2 та NT-proBNP, що сприяє швидшій та більш точній діагностиці ГКС та серцевої недостатності і дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання на госпітальному етапі.

Розроблено спосіб діагностики резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ІХС за наявності ЦД 2-го типу за допомогою їх електронно-мікроскопічного дослідження, що дозволяє оцінити ризик розвитку СС-ускладнень, зокрема гострого ІМ, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом коронарних артерій, а також провести корекцію оптимальної медикаментозної терапії.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу клінік кафедри терапії і сімейної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, кардіологічного і 2-го терапевтичного відділень КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова», поліклінічно-консультативне відділення Університетської клініки Одеського національного медичного університету, терапевтичне відділення КНП «Буська ЦРЛ» і КНП «Городоцька ЦРЛ» Львівської області. Також теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах клінічної лабораторної діагностики ФПДО, терапії №1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, а також на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота Галькевич Marti Петрівни викладена українською мовою на 172 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку робіт автора за темою дисертації, огляду літератури, розділу з матеріалом та методами дослідження, 4 розділів з результатами власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням отриманих результатів, містить висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел літератури та додатки. Список використаної літератури налічує 240 посилань, з них 107 кирилицею і 133 латиницею. Результати дослідження інформативно представлені в таблицях та проілюстровані рисунками. Структура дисертаційної роботи повністю відповідає чинним вимогам Департаменту атестації кадрів вищої кваліфікації МОН України.

Розділи дисертації містять докладну інформацію про проведені дослідження.

В анотації у стислій формі українською і англійською мовами представлено актуальність, мету, завдання дослідження, а також основні отримані результати дослідження, висновки і перелік власних публікацій за темою дисертації.

У вступі дисертації містяться матеріали, що розкривають актуальність, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами: мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, практичну значимість, наукову новизну, впровадження результатів дослідження, апробацію дисертації, публікації та структуру і обсяг дисертації.

В огляді літератури дисертант проводить аналіз сучасних літературних джерел щодо поширеності та особливостей перебігу ГКС, детально описує основні чинники ризику розвитку ІХС та їх вплив на подальший перебіг захворювання, важливість визначення сучасних біомаркерів NT-proBNP і ST2 у прогнозуванні перебігу ССЗ. У окремому підрозділі аналізуються ультраструктурні зміни тромбоцитів під впливом ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС, а також акцентується увага на дослідженії їх агрегаційної здатності з огляду на аспіринорезистентність. Автором проведений досить ґрунтовний аналіз наукових публікацій та багатоцентрових досліджень.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» наведено клінічну характеристику обстежених пацієнтів, чітко окреслені критерії включення та виключення, представлено дизайн дослідження, змістово описані методики виконання використаних у роботі лабораторних та інструментальних обстежень. Обрані методи досліджень відповідають стандартам доказової медицини, є сучасними і ефективними щодо виконання поставлених у роботі завдань.

Розділи 3-6 містять результати власних досліджень. У третьому розділі представлено результати порівняльного аналізу особливостей клінічного перебігу ГКС, стану коронарного русла за наявності ЦД 2-го типу з коморбідною патологією та інших ФР ІХС та особливості підходів до лікування. Встановлено, що у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST достовірно швидша госпіталізація (до 24 год), однак у цих же пацієнтів достовірно частіше на стаціонарному етапі лікування виникають повна АВ-блокада, гостра серцева недостатність III-IV класів за Killip та формується гостра аневризма лівого шлуночка. Наведено клінічний приклад, де встановлено, що м'язові містки можуть спричиняти досить типові ангіозні болі в грудній клітці і депресію сегмента ST на 1-2 мм на ЕКГ, що характерно для стенокардії.

У четвертому розділі проаналізовано поширеність основних ФР розвитку ІХС та їх вплив на ризик виникнення ГКС. Наведено клінічний випадок перебігу ГКС і раннього тромбозу стента на фоні ЦД 2-го типу і АГ.

П'ятий розділ містить результати вивчення показників біомаркерів NT-proBNP і ST2 залежно від перебігу госпітального періоду ГКС та їх прогностичне значення у розвитку ускладнень. Проаналізовано взаємозв'язки між клінічним перебігом ГКС, рівнями біомаркерів ST2 і NT-proBNP і розвитком таких СС-подій як гостра серцева недостатність, гостра аневризма лівого шлуночка, рецидив ІМ, порушення ритму і провідності та ін. Встановлено, що одночасне підвищення рівнів ST2 і NT-proBNP дозволяє прогнозувати важкий перебіг захворювання та загрозу появи СС-ускладнень.

У шостому розділі за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження проаналізовано ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з ІХС, а також морфологічні ознаки їх здатності до активації за наявності ЦД 2-го типу та під

впливом інших факторів ризику ІХС. З'ясовано, що наявність у пацієнтів з ГКС таких чинників ризику ІХС, як куріння та професійні шкідливості призводять до ознак кальцифікації та підвищеної адгезивності тромбоцитів. Встановлено, що ЦД 2-го типу теж призводить до дегенеративних змін тромбоцитів і їх кальцифікації, а відтак – зниження функціональних властивостей та можливої появи резистентності до антитромбоцитарних препаратів. На основі отриманих результатів дисертацією розроблено спосіб діагностики резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ІХС за наявності ЦД 2-го типу.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить детальне обґрунтування отриманих у роботі даних, базується на аналізі наукових літературних джерел та зіставленні із власними отриманими результатами. Матеріал викладено послідовно і логічно, що свідчить про наукову компетентність дисертантки.

Висновки написані змістовно, відповідають поставленим завданням, логічно випливають із результатів власних досліджень і відображають основні наукові здобутки дисертаційної роботи. *Практичні рекомендації* чітко сформульовані, конкретні та доступні для використання у клінічній практиці.

Перелік використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних літературних посилань.

Дисертація написана українською мовою, грамотно, стилістично витримана. Ілюстрації і таблиці доречно доповнюють текстовий матеріал, що дозволяє оптимізувати сприйняття матеріалу.

Загалом, за своєю структурою дисертаційна робота є цілісним завершеним науковим дослідженням. Автореферат за основним змістом є аутентичним дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 наукова праця, з них 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття – у закордонному періодичному виданні, що входить до наукометричної бази Scopus, 12 тез – у матеріалах

конференцій, а також отримано один патент на корисну модель. Наукові роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

В авторефераті дисертації відображені найбільш суттєві результати дисертаційного дослідження. Його зміст та форма відповідають вимогам Департаменту атестації кадрів вищої кваліфікації МОН України.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Оцінюючи в цілому зміст і оформлення дисертації, варто підкреслити, що виконане дослідження дозволило автору вирішити поставлені в роботі завдання та досягти мети. До роботи є ряд непринципових зауважень:

1. У тексті трапляються окремі стилістичні помилки, повтори.
2. В тексті дисертаційної роботи неподинокі випадки повного написання словосполучень після попереднього зазначення їх скорочення.

Зазначені зауваження не є принциповими, тому вони не знижують наукової цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну оцінку роботи. У процесі вивчення і аналізу матеріалів дисертації в порядку дискусії хочеться отримати відповіді на наступні питання:

1. В чому полягають особливості ГКС у пацієнтів з ЦД 2-го типу, адже Ви зазначаєте що наявність цукрового діабету 2-го типу в поєднанні з іншими факторами ризику ІХС видозмінює клінічну картину ГКС?
2. Які перспективи використання результатів, отриманих Вами в роботі?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Галькевич Marta Petrivna «Особливості перебігу гострого коронарного синдрому за наявності цукрового діабету 2 типу та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є самостійною завершеною науковою працею, яка виконана на високому науково-методичному рівні і вирішує важливе завдання – з'ясування особливостей перебігу гострого коронарного синдрому залежно від наявності у пацієнта ЦД 2 типу та інших факторів ризику ІХС, що має суттєве значення для клінічної медицини.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, практичним значенням, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
заступник директора з наукових питань
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник



Т.Ю. Юзленко

*Підписане офіційного опонента, якого захищено науковою збереженою Т.Ю. засвірнуто.
 Вченій секретар - А.Ф. (Розглянуло У.Ю.)*