

Відгук

**офіційного опонента,
доктора медичних наук, професора Юзвенко Тетяни Юріївни
на дисертаційну роботу Лабінської Ольги Євгеніївни
«Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у пацієнтів із
надмірною масою тіла та ожирінням», подану до Разової спеціалізованої
вченої ради ДФ 35.600.050 при Львівському національному медичному
університеті імені Данила Галицького МОЗ України
для офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії за
спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я)**

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема її гострі форми досі займають провідне місце серед причин смертності дорослого населення у світі. Однією з основних нозологічних форм ІХС, що найчастіше призводить до інвалідизації та смерті пацієнтів, особливо у молодому віці, залишається гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Ризик виникнення ускладнень та смерті при ньому зростає відповідно до збільшення кількості факторів ризику та коморбідних захворювань.

Глобальною проблемою охорони здоров'я стали надмірна маса тіла та ожиріння. Розповсюдженість цих станів зростає щороку і на сьогоднішній день їх діагностовано майже у 25 % працездатного населення. Вивчення особливостей перебігу ГІМ за умов надмірної маси тіла та ожиріння є актуальним та доцільним, оскільки багато питань щодо патогенетичних механізмів коморбідної патології досі не вирішені, а результати лікування та профілактики серед таких пацієнтів залишаються недостатньо ефективними. Залишається актуальним поглиблений аналіз як загальновідомих факторів ризику так і нових (коронавірусна хвороба) та їх вплив на перебіг і прогноз ГІМ, а також на ультраструктурні зміни клітин крові, зокрема на здатність тромбоцитів до активації.

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), та «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертант. Тема дисертації затверджена на засіданні факультетської вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10-18 від 23.10.2018).

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи базується на достатньому обсязі клінічного матеріалу. Обстежено 158 пацієнтів з використанням методів дослідження, що відповідають поставленим завданням. Додатково проаналізовано ультраструктурні зміни клітин крові у 54 осіб з ГІМ та різними факторами ризику за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження. Усі пацієнти були співставні за віком і статтю. Згідно поставлених завдань проведено комплекс сучасних лабораторних, інструментальних та анкетно-опитувальних методів досліджень. В роботі використано сучасні статистичні методи, що відповідають вимогам до наукових досліджень. Матеріал викладено чітко, структуровано і послідовно. Наукові положення, практичні рекомендації та висновки повністю обґрунтовані змістом дисертаційної роботи, відповідають меті і завданням дослідження.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Авторці вдалося науково обґрунтувати уявлення щодо надмірної маси тіла й ожиріння як факторів несприятливого перебігу ГІМ у ранньому післяінфарктному періоді. Вперше встановлено, що для пацієнтів з надмірною масою тіла й ожирінням є характерними атипові клінічні прояви ІМ, що утруднює вчасну госпіталізацію таких осіб, сприяє частішому виникненню ускладнень; в них значно погіршується якість життя та достовірно значніші прояви тривоги/депресії.

Дисертанткою доповнено наукові дані щодо змін ЕхоКГ-показників у пацієнтів зі STEMI: за наявності надмірної маси тіла й ожиріння достовірно значніші прояви ремоделювання порожнини серця, що супроводжується зростанням ступеня гострої СН ($p < 0,05$). Вперше встановлено, що за змінами рівня NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI в ранньому післяінфарктному періоді можна діагностувати прихований варіант ГЛШН, а за змінами рівня ST2 – вираженість процесів ремоделювання та фіброзування міокарда.

Авторкою вперше встановлено незалежні предиктори виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді та сформовано модель для прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI залежно від чинників ризику, таких як ІМТ, госпіталізація після 12 годин від початку захворювання, вміст у крові глюкози, СРП та лептину.

Доповнено наукові дані щодо прогностичного значення показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI на тлі абдомінального ожиріння у ранньому післяінфарктному періоді. Підвищені рівні показників NT-proBNP та ST2 при госпіталізації свідчать про високий ризик розвитку таких ускладнень, як гостра аневризма ЛШ, ГЛШН, порушення ритму та провідності серця, рецидив ІМ.

Дисертанткою доповнено наукові дані щодо куріння як універсального фактора ризику виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI. Вперше встановлено, що найвагомим він є для осіб з ожирінням ($p < 0,05$).

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові вперше з'ясовано, що у пацієнтів із ГІМ на тлі ожиріння, ЦД 2 типу та коронавірусної хвороби, окрім змін з боку тромбоцитів, наявні деформовані, гемолізовані еритроцити, з ознаками їх акантозу.

Практичне значення. Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, оскільки вказують на важливість активного виявлення та корекції усіх наявних у пацієнта факторів ризику – з метою попередження появи серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді, а також первинної та вторинної профілактики ІМ.

Обґрунтована доцільність проведення додаткових лабораторних досліджень, а саме визначення біомаркерів ST2 та NT-proBNP, що сприяє швидшій і більш точній діагностиці ГІМ та СН і прогнозуванню перебігу захворювання на госпітальному етапі. Зміни цих біомаркерів слід враховувати при визначенні довготривалої лікувальної тактики – з метою покращення віддаленого прогнозу, а саме попередження прогресування патологічного ремоделювання міокарда.

Доцільним є анкетування пацієнтів на предмет виявлення депресивних та тривожних розладів, оскільки за наявності надмірної маси тіла й ожиріння ці клінічні прояви є достовірно значнішими, що є підставою для застосування в таких пацієнтів методів психокорекції з метою підвищення ефективності лікування та покращення якості життя.

Результати дослідження впроваджено в діагностично-лікувальну практику низки закладів охорони здоров'я, а також в навчальний процес підготовки студентів і слухачів Львівського, Харківського, Тернопільського медичних університетів.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота Лабінської Ольги Євгеніївни написана українською мовою на 257 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку робіт автора за темою дисертації, вступу, огляду літератури, розділу з матеріалами та методами дослідження, 4 розділів з результатами власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненнями отриманих результатів, містить висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел літератури та додатки. Список використаної літератури налічує 322 посилання, з них 71 кирилицею та 251 латиницею. Результати дослідження інформативно представлені у 51 таблиці та проілюстровані 33 рисунками. Структура дисертації повністю відповідає чинним вимогам Департаменту атестації кадрів вищої кваліфікації МОН України. Розділи дисертаційної роботи містять детальну інформацію про проведені дослідження.

В анотації українською і англійською мовами стисло представлено актуальність, мету, завдання дослідження, основні отримані результати, а також новизну роботи та її практичне значення.

У вступі містяться матеріали, що розкривають актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, а також мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну і практичне значення, впровадження результатів дослідження, апробацію дисертації, її структуру та обсяг.

В огляді літератури дисертантка аналізує сучасні літературні джерела щодо поширеності та особливостей перебігу ГІМ з урахуванням факторів ризику за наявності надмірної маси тіла та ожиріння, детально описує важливість вчасного проведення черезшкірних коронарних втручань та роль сучасних біомаркерів NTproBNP та ST2 у прогнозуванні перебігу ГІМ. В окремому підрозділі проаналізовано ультраструктурні зміни клітин крові, зокрема тромбоцитів під впливом різних факторів ризику ІХС, а також коронавірусної хвороби. Дисертанткою проведено ґрунтовний аналіз наукових публікацій та багатоцентрових клінічних досліджень.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» авторкою представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів, наведені критерії включення та виключення, представлено дизайн дослідження, детально описано методики виконання лабораторних та інструментальних обстежень, що були використані в дисертаційній роботі. Обрані методи є сучасними і ефективними щодо виконання поставлених завдань та повністю відповідають стандартам доказової медицини.

У розділах 3-6 представлені результати власних досліджень.

У третьому розділі наведено результати порівняльного аналізу особливостей клінічних проявів, перебігу STEMI у ранньому післяінфарктному періоді, особливостей вінцевих артерій, а також структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів за наявності надмірної маси тіла та ожиріння. Встановлено, що серед пацієнтів зі STEMI та ожирінням достовірно більша частка осіб має атипові клінічні прояви у дебюті

ІМ (менш виражений больовий синдром і/або відчуття задишки як еквівалент ангінозного болю), що може утруднювати своєчасну діагностику. Виявлено, що серед ускладнень, які виникали в пацієнтів зі STEMI, більш частими за наявності ожиріння були гостра аневризма ЛШ, гостра СН (III-IV ФК за Killip), а також порушення ритму та провідності серця. За наявності ожиріння та НМТ достовірно частіше виявляли багатосудинні ураження вінцевих артерій. Встановлено, що ожиріння і надмірна маса тіла є важливими чинниками погіршення якості життя пацієнтів зі STEMI, навіть після ефективно проведеної реперфузійної терапії.

У *четвертому розділі* проаналізовано поширеність основних факторів ризику ІХС та їх вплив на виникнення ГІМ. Визначено прогностичне значення термінів госпіталізації пацієнтів зі STEMI щодо виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень. Виявлено найбільш характерні фактори ризику для пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням. Вивчено вплив поєднання декількох факторів ризику на перебіг STEMI у ранньому післяінфарктному періоді у пацієнтів з різною масою тіла. Проаналізовано вуглеводний та ліпідний обмін, активність системного запалення (С-реактивний протеїн), а також вміст лептину у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла. Встановлено відносний ризик виникнення ускладнень, таких як гостра аневризма ЛШ, порушення ритму і провідності, ГЛШН (III-IV ФК за Killip), ранньої післяінфарктної стенокардії та інших, під впливом основних факторів ризику, а також визначено незалежні предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI у ранньому післяінфарктному періоді.

У *п'ятому розділі* вивчено прогностичне значення показників NTproBNP та ST2 у виникненні ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді у пацієнтів з різною масою тіла. Виявлено, що наявність абдомінального ожиріння погіршує перебіг STEMI: у таких пацієнтів вищі значення біомаркерів ремоделювання міокарда NT-proBNP та ST2 і достовірно частіше виникають ускладнення в ранньому післяінфарктному періоді. Проаналізовано кореляційні зв'язки між цими біомаркерами та перебігом STEMI. Встановлено, що поєднане визначення NTproBNP та ST2 дає

можливість комплексної оцінки стану ремоделювання міокарда, з врахуванням як дилатації стінок ЛШ, так і їх фіброзування.

Шостий розділ містить електронно-мікроскопічні дослідження ультраструктурних змін клітин крові пацієнтів з ГІМ та різними факторами ризику. Виявлено дегенеративні зміни тромбоцитів, їх гібернацію, дистрофію, дегенерацію і кальцифікацію, що є причиною втрати їх функціональних властивостей й можливої появи резистентності до аспірину та інших антитромбоцитарних препаратів. У пацієнтів з ожирінням та ЦД 2 типу за наявності COVID-19, окрім вираженої осміофілії, виявлено значну кількість значно деформованих, гемолізованих еритроцитів або з ознаками їх акантозу, які злипались між собою та з іншими деструктивно зміненими клітинами крові.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* міститься детальне обґрунтування отриманих у роботі результатів, що базується на аналізі джерел літератури та зіставленні з ними власних отриманих даних.

Висновки написані змістовно, відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження, логічно випливають із отриманих результатів роботи та відображають її наукову цінність.

Практичні рекомендації чітко сформульовані та доступні для використання у клінічній практиці.

Дисертаційна робота написана українською мовою, грамотно, з дотриманням наукового стилю. Матеріал викладено послідовно і логічно, що свідчить про наукову компетентність дисертантки. Таблиці й ілюстрації доречно доповнюють текстовий матеріал, що забезпечує оптимізацію сприйняття матеріалу. В загальному, за своєю структурою дисертація є завершеним цілісним науковим дослідженням.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них 6 статей у фахових українських виданнях, 2 статті у закордонному періодичному виданні, що входить до наукометричної бази Scopus, 11 тез у матеріалах конференцій,

отримано 1 патент на корисну модель. Наукові роботи повністю відображають основний зміст дисертаційного дослідження.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Оцінюючи в цілому зміст та оформлення дисертаційної роботи, слід підкреслити, що проведене дослідження дозволило авторці вирішити усі поставлені завдання та досягти мети. До роботи є кілька непринципових зауважень:

1. В тексті трапляються поодинокі випадки повного написання словосполучень після зазначення їх попереднього скорочення.

2. В тексті роботи наявні окремі стилістичні помилки, повтори.

Зазначені зауваження не є принциповими, тому вони не зменшують наукової цінності дисертації та не впливають на загальну оцінку роботи.

У процесі аналізу та вивчення матеріалів дисертаційної роботи в порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Одним із завдань Вашого дослідження було вивчення поширеності факторів ризику виникнення ІМ. Наскільки поширені в загальній популяції такі фактори ризику як ЦД та ожиріння і яку частку склали ці фактори серед обстежених Вами пацієнтів?

2. Наскільки такий загальновідомий фактор ризику ІХС як цукровий діабет співвідноситься за значимістю, згідно результатів Вашого дослідження, з ожирінням та НМТ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Лабінської Ольги Євгеніївни «Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням» представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я) є самостійною завершеною науковою працею, яка виконана на високому науково-методичному рівні та вирішує важливе завдання – з'ясування особливостей клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента з урахуванням факторів ризику та визначення предикторів виникнення

ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді в пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням, що має суттєве значення для клінічної медицини.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я).

**Офіційний опонент,
заступник директора з наукових питань
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України,
професор кафедри ендокринології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор**

Тетяна Юзвенко

