

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора Жарінова О.Й. на дисертацію Масловського Валентина Юрійовича на тему: «Прогностичне значення різних клініко-інструментальних маркерів і варіантів базової терапії для оцінки якості життя і характеру перебігу інфаркту міокарда без елевації сегменту ST», яку подано у спеціалізовану вчену раду із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія при Івано-Франківському національному медичному університеті

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та, зокрема, її гострі форми залишаються найпоширенішою причиною смерті серед дорослого населення у розвинутих країнах і в Україні, незважаючи на значні досягнення сучасної медицини у галузі діагностики, лікування і профілактики коронарного атеросклерозу. Щорічно в нашій країні реєструються близько 50 тис. нових випадків гострого інфаркту міокарда (ІМ), у тому числі інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (ІМбелST). У пацієнтів з ІМбелST перебіг хвороби характеризується високим ризиком виникнення життєво загрозованих подій протягом наступного року. За даними багатьох когортних досліджень, рівень ризику серцево-судинної смерті через півроку після перенесеного ІМбелST досягає такого в осіб, що перенесли ІМ з елевацією ST (ІМелST), а в подальшому навіть може перевищувати його. Крім того, пацієнти з ІМбелST вважаються найскладнішою категорією у контексті визначення доцільності та проведення інвазивного лікування. З огляду на це, стратегія ведення пацієнтів з ІМбелST і, зокрема, терміни виконання коронарографії базуються на оцінюванні ризику виникнення несприятливих подій. При дуже високому або високому рівні ризику показано негайне або протягом найближчої доби застосування коронарографії і (за потреби) реперфузійних методик лікування, при низькому рівні ризику необхідно продовжити обстеження і подальше спостереження за пацієнтом. Тому видається логічним, що в своїй дисертаційній роботі автор ставить на меті вдосконалити стратифікацію ризику ускладнень та ведення пацієнтів з ІМбелST на підставі розширеної

оцінки клініко-інструментальних і лабораторних предикторів виникнення серцево-судинних подій при річному спостереженні. Зокрема, автор вирішив визначити прогностичну цінність такого неспецифічного, але високочутливого біомаркера як стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (ST2), для діагностики відносного ризику розвитку відтермінованих (через 6 і 12 місяців) життєво загрозливих ускладнень. Отже, враховуючи вище викладене, тема і мета рецензованої роботи є актуальними як для сучасної науки, так і практичної охорони здоров'я.

## **2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Основні положення дисертації Масловського В.Ю. базуються на достатній кількості хворих, а саме обстежено 200 пацієнтів (142 (71%) чоловіків і 58 (29%) – жінок) віком від 38 до 80 ( $62,0 \pm 0,7$ ) років. При формуванні груп автор враховував необхідність дотримання однорідності груп за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. Дослідження виконувалось з дотриманням всіх правових біоетичних норм Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних положень ВООЗ та законів України, про що є висновок комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 20.02.2020 та № 3 від 07.04.2022).

Для вирішення поставлених у роботі завдань дисертантом обрано сучасні та адекватні високоінформативні методи дослідження, зокрема: моніторинг клінічних проявів хвороби; інструментальні та біохімічні лабораторні тести (тропонін I, визначення рівня ST2 імуноферментним методом, ЕКГ; холтерівське моніторування ЕКГ; ехокардіографія в М-, В- і Д-режимах з аналізом геометрії серця та порушень систолічної і діастолічної функцій міокарда; інвазивна коронароангіографія, визначення якості життя за шкалою MIDAS-35, стратифікація ризиків несприятливих серцево-судинних подій за шкалою GRACE, тощо.

Наукові положення, висновки і рекомендації сформульовано автором на підставі адекватної статистичної обробки із застосуванням сучасних параметричних і непараметричних методів, кореляційного і регресійного

аналізів, що забезпечило високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості висновків і практичних рекомендацій. В обговоренні використано достатню кількість літературних джерел (321 посилання, з яких 293 – іноземні). Глибина наукового пошуку становить переважно останні 10 років. При визначенні незалежних предикторів ризику оцінювали їх чутливість і специфічність. Висновки та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням і отриманим результатам дослідження.

### **3. Наукова новизна і теоретичне значення дослідження.**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автор запропонував новий підхід до вирішення проблеми підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого ІМбелST на підставі визначення клініко-прогностичної ролі рівня стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 у плазмі та його зв'язку з різними клініко-інструментальними параметрами. Вперше проаналізована варіабельність асоціацій рівнів ST2 та Tr I при ІМбелST, визначеного в першу добу інфаркту міокарда (ІМ) до проведення коронарографії. Встановлено, що підвищення рівня ST2 в ранньому періоді ІМбелST більше 90 нг/мл асоційоване з високим ризиком виникнення гострих порушень серцевого ритму. Встановлено, що у пацієнтів з ІМбелST сумарний бал тяжкості ураження коронарних артерій пов'язаний зі збільшенням тяжкості структурного ремоделювання міокарда і проявів електричної нестабільності міокарда. В якості незалежних предикторів розвитку серцевої недостатності протягом року у пацієнтів ІМбелST слід розглядати наявність попередньої гострої СН, стійких епізодів шлуночкової тахікардії у перші дні хвороби, рівень ST2 у плазмі > 90 нг/мл і рівень якості життя за шкалою MIDAS-35 > 37 на 5-7 добу захворювання. За наявності частой шлуночкової екстрасистоїї у перші дні інфаркту міокарда, 2-3-судинного ураження коронарних артерій, кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка > 52 мм, ранніх шлуночкових екстрасистол за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ, епізодів безбольової ішемії міокарда > 3 за добу при сумі балів  $\geq 4$  чутливість прогнозування ішемічних коронарних подій складає 80%, специфічність – 97% і точність – 95%. За наявності гострої серцевої недостатності в перші дні хвороби, стійких епізодів шлуночкової тахікардії, рівня ST2 у плазмі > 90 нг/мл на перший день

інфаркту міокарда, показників якості життя за MIDAS-35 > 37 балів на 5-7 добу інфаркту міокарда при сумі балів  $\geq 2$  чутливість прогнозування СН складає 86%, специфічність – 98% і точність – 97%.

Теоретичне значення роботи полягає у встановленні патогенетичних зв'язків вираженості ураження коронарних артерій, окремих біомаркерів та певних аспектів перебігу інфаркту міокарда без елевації сегмента ST, зокрема, виникнення післяінфарктних передсердних і шлуночкових аритмій та серцевої недостатності.

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

Практичне значення роботи полягає в тому, що автором обґрунтована можливість стратифікації перебігу гострого ІМбелST на підставі визначення рівня ST2 та Tr I в плазмі та співставлення цих показників з результатами стандартних методів дослідження. У якості найбільш інформативних чинників, які дозволяють прогнозувати ускладнений перебіг ІМбелST за даними дисертанта слід використовувати: рівень ST2 в плазмі і наявність гемодинамічно значущих стенозів КА. Результати роботи загалом свідчать на користь проведення ранніх реваскуляризаційних втручань як шляху профілактики виникнення серцевої недостатності та життєво небезпечних аритмій серця у післяінфарктному періоді.

#### **5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертаційна робота Масловського В.Ю. побудована та оформлена згідно до чинних рекомендацій МОН України, в ній наявні всі необхідні структурні елементи. Дисертаційна робота написана українською мовою на 408 сторінках друкованого тексту, з яких 245 сторінок займає основний текст, список використаних джерел літератури містить 321 наукову працю (28 кирилицею та 293 латиною). Робота достатньо проілюстрована 33 рисунками та 59 таблицями. Дисертаційна робота Масловського В.Ю. містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, чотири розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, чотири додатки.

Анотацію викладено українською та англійською мовами. Вона містить стислий виклад змісту дисертації, основних результатів дослідження, положень, які виносяться на захист, перелік опублікованих праць за темою роботи.

У вступі дисертації автор висвітлив актуальність обраної теми, акцентував зв'язок з науковими програмами, сформулював мету та завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, вказав наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок у виконання роботи.

**Розділ 1** містить огляд літератури з досліджуваної проблеми. У ньому викладено, зокрема, досягнення щодо вивчення патофізіологічних ефектів стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2, його ролі в розвитку різних серцево-судинних ускладнень та можливості прогнозування перебігу інфаркту міокарда без елевації сегмента ST. Огляд літератури містить підрозділи, присвячені: ролі стимулюючого фактору росту ST2 у формуванні та прогнозуванні міокардіальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях; значенню інших клінічних, інструментальних та лабораторних параметрів у прогнозуванні ускладнень, пов'язаних з міокардіальною дисфункцією після ІМбелST; сучасній концепції лікування і профілактики міокардіальної дисфункції при інфаркті міокарда; сучасним поглядам на оцінку якості життя у пацієнтів із серцево-судинною патологією. Загалом, огляд літератури змістовний, його викладено послідовно та відповідно до проблеми, що вивчалася.

У **розділі 2** автор наводить дизайн дослідження, детальну клінічну та лабораторно-інструментальну характеристики пацієнтів у досліджуваних групах з відображенням їх вікової, гендерної та клінічної структури. Загалом, рецензована робота базується на результатах комплексного обстеження 200 пацієнтів з ІМбелST. Сформовані групи були співставні за віком та статтю. Дизайн дослідження передбачав проведення: загально-клінічне обстеження з оцінкою ризику несприятливих подій за шкалою GRACE; використання сучасних високоінформативних методів: коронароангіографії; ЕКГ у 12 стандартних відведеннях; холтеровського моніторингу ЕКГ; ЕхоКГ в М-,

В- і Д-режимах; лабораторних методик (визначення ST2, Тр І), оцінки якості життя за шкалою MIDAS-35.

Автор вказав методики статистичної обробки отриманих результатів та оцінки їх значущості та кореляційних зв'язків за допомогою методів багаторівневого комплексного статистичного аналізу отриманих даних. Загалом, обсяг клінічного матеріалу достатній, а використані методи дослідження та статистичної обробки матеріалу є сучасними, інформативними та достатніми для вирішення поставлених завдань. Зауважень до викладу матеріалу у цьому розділі немає.

У **розділі 3** показано, що у пацієнтів з ІМбелST з 2- або 3-судинним ураженням коронарних артерій, а також за наявності такого фактору ризику, як куріння, часто спостерігають виражену депресію сегмента ST ( $\geq 3$  мм) і відносно високий рівень тропоніну І в плазмі ( $\geq$  бнг/мл), порівняно з вихідним рівнем. Встановлено також, що сумарний бал тяжкості ураження коронарних артерій пов'язаний зі збільшенням вираженості структурного ремоделювання міокарда і позитивно корелює з ймовірністю проявів електричної нестабільності міокарда, зокрема, з шлуночковою екстрасистолією високого ступеня (Lowp IV-V) та пароксизмальною шлуночковою тахікардією.

У **розділі 4**, який складається з чотирьох підрозділів, показано, що визначення рівня ST2 перед коронарографією дозволяє прогнозувати такі небезпечні ускладнення ІМбелST, як гостра серцева недостатність і потенційно небезпечні шлуночкові аритмії. Комбіноване визначення ST2 і Тр І дає можливість прогнозувати перебіг ІМбелST і проводити відповідні терапевтичні корекції для попередження ускладнень у ранньому періоді. Високий рівень ST2 в ранньому періоді ІМбелST асоційований з високим ризиком гострих шлуночкових аритмій, тоді як рівень тропоніну І не виявив подібної асоціації.

У **розділі 5** показано, що підвищений рівень ST2  $> 50$  нг/мл, гемодинамічно значущі ураження коронарних артерій та наявність гострих аритмій у ранньому періоді ІМбелST асоційовані з суттєвим погіршенням показників якості життя, визначених за шкалою MIDAS-35.

У розділі 6 автор навів дані ретроспективного аналізу клінічного стану пацієнтів через 6 та 12 місяців після перенесеного ІМбелST. При цьому встановлено, що гостра серцева недостатність і пароксизмальна форма фібриляції передсердь через 6 і 12 місяців спостереження є поширеними наслідками структурного ремоделювання та електричної нестабільності міокарда. У якості незалежних предикторів виникнення хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ІМбелST слід розглядати наявність попередньої гострої серцевої недостатності, стійкої шлуночкової тахікардії та рівень ST2 у плазмі понад 6 нг/мл в перші дні гострого інфаркту міокарда, а також рівень якості життя за шкалою MIDAS-35 понад 37 балів на 5-7 добу.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок і проводить ретельний аналіз та детальне обговорення отриманих результатів. На основі співставлення власних результатів з літературними даними показано важливість власних наукових розробок та перспективність подальших досліджень. На завершення розділу дисертант наводить свої оригінальні шкали стратифікації ризику розвитку віддалених ускладнень у хворих на ІМбелST, дані про їх чутливість, специфічність і діагностичну точність.

Усі сім сформульованих автором висновків витікають з результатів власних досліджень, є обґрунтованими, відповідають поставленим меті та завданням. Практичні рекомендації чітко визначені і можуть бути легко впроваджені в клінічну практику.

## **6. Повнота викладу в опублікованих працях.**

Результати дисертаційного дослідження відображені в достатній кількості публікацій та матеріалів форумів: загалом 38 наукових праць; 20 статей, із них – 3 статті опубліковано в виданнях, що індексуються в базі даних Scopus, 17 – у фахових виданнях України, 1 розділ у колективній монографії видавництва США, що входить до каталогу бібліотеки Конгресу, 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір, 2 галузевих нововведення, 13 тез – у виданнях European Society Cardiology Journal Family видавництва Oxford University Press, що індексуються в базі даних Web of Science, 13 публікацій містяться в матеріалах європейських наукових форумах.

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації.**

Дисертаційна робота Масловського Валентина Юрійовича відповідає існуючим вимогам до докторських дисертацій та є завершеним науковим дослідженням, результати якого характеризуються науковою новизною, мають теоретичне і практичне значення. Основні положення, висновки та практичні рекомендації можуть бути рекомендовані до впровадження у практичну роботу закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на гострі коронарні синдроми. Їх доцільно впровадити у навчальну роботу кафедр закладів вищої освіти, які здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти зі спеціальності «Медицина», підготовку та безперервний професійний розвиток лікарів-кардіологів, врахувати при вдосконаленні існуючих узгоджених настанов, а також при плануванні подальших наукових досліджень.

## **8. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Загалом, за своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, новизною, обґрунтованістю висновків та рекомендацій, теоретичним і практичним значенням представлена дисертаційна робота заслуговує на позитивну оцінку. Утім, у процесі рецензування увагу звернуто на поодинокі орфографічні та граматичні помилки, іноді складно сформульовані великі складнопідрядні речення з декількома зворотами, тощо. Варто наголосити на обмеженнях оцінки причинно-наслідкових зв'язків на підставі встановлених шляхом кореляційного аналізу асоціацій. Деяко перевантаженими виглядають назви розділів роботи. Загалом, вказані зауваження не є принциповими і не впливають на високу оцінку дисертаційного дослідження.

Під час ознайомлення з матеріалами дисертації виникли наступні запитання до автора:

1. У яких клінічних ситуаціях одержані автором результати доцільно використати для вдосконалення стратифікації ризику (порівняно з шкалою GRACE) у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST?



2. Як можна пояснити встановлений зв'язок показників структурно-функціонального стану лівого шлуночка і суправентрикулярних аритмій, і водночас – підвищення рівня ST2 — з виникненням пароксизмів шлуночкової тахікардії?
3. Чи змінюються рівні ST2 на фоні фармакотерапії і чи існує зв'язок між динамікою рівнів ST2 та імовірністю виникнення ускладнень у післяінфарктних пацієнтів?

#### **9. Відсутність порушень академічної доброчесності.**

За результатами перевірки програмою StrikePlagiarism рукопису дисертаційної роботи Масловського Валентина Юрійовича на плагіат встановлено, що рівень оригінальності дослідження становить 95,99%. Мінімальні співпадіння виявлені із власними публікаціями, загальноживаними термінами та словосполученнями. В результаті перевірки дисертаційної роботи порушень автором академічної доброчесності не встановлено.

Дисертаційна робота Масловського Валентина Юрійовича є оригінальною завершеною науковою працею.

#### **10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

У підсумку, дисертаційна робота Масловського Валентина Юрійовича «Прогностичне значення різних клініко-інструментальних маркерів і варіантів базової терапії для оцінки якості життя і характеру перебігу інфаркту міокарда без елевації сегменту ST» є оригінальною завершеною науковою працею, основні положення якої відображено в достатній кількості опублікованих праць у фахових вітчизняних і зарубіжних виданнях, індексованих у міжнародних наукометричних базах, та обговорено на медичних форумах різного рівня, в тому числі за межами України. Теоретична і практична цінність рецензованого дослідження полягає в обґрунтуванні можливості стратифікації несприятливого перебігу ІМБелST в найближчому та віддаленому періодах на підставі комплексної оцінки клінічних, лабораторних та інструментальних показників, у поєднанні зі стимулюючим фактором росту, що експресується геном 2 та показниками якості життя, визначеними за шкалою MIDAS-35. Отримані результати

дозволяють покращити прогнозування перебігу хвороби і поліпшити тактику ведення пацієнтів упродовж першого року після перенесеного інфаркту міокарда без елевації сегмента ST з метою запобігання ускладнень, що загалом дозволяє вирішити актуальну проблему кардіології.

Дисертаційна робота Масловського Валентина Юрійовича за своєю актуальністю, новизною, обґрунтованістю наукових положень, науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень та повнотою викладення у наукових публікаціях відповідає вимогам Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197 (із змінами та доповненнями) та правилам оформлення дисертації згідно Вимог щодо оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року, а дисертант заслуговує на присвоєння вченого звання доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

**Офіційний опонент**

**завідувач кафедри функціональної діагностики**

**Національного університету охорони здоров'я України**

**імені П.Л. Шупика**

**доктор медичних наук, професор**

**Олег ЖАРІНОВ**

