

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Казакова Юрія Михайловича
на дисертаційну роботу Делевської Валентини Юріївни
«Фактори фіброзу та деградації екстрацелюлярного матрикса в прогресуванні
хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічне обструктивне
захворювання легень та артеріальну гіпертензію»,
яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському
національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми

Хронічна серцева недостатність (ХСН), що є наслідком прогресування таких суттєвих патологій, як артеріальна гіпертензія (АГ) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), займають провідне місце серед всіх причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, показників смертності серед молодого та середнього віку населення в Україні. В основі її розвитку лежить комплекс патогенетичних механізмів, які формують серцево-респираторний континуум, в якому АГ та ХОЗЛ є безпосередніми учасниками розвитку ХСН.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є значною медико-соціальною проблемою. Незважаючи на успіхи в лікуванні ХСН, смертність хворих залишається високою – 20 % протягом 1 року.

Коморбідна патологія є істотним чинником, відповідальним за несприятливий прогноз при ХСН. Особливої актуальності для сучасної медицини набуває коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та артеріальної гіпертензії (АГ).

В основі їх розвитку ХСН при АГ та ХОЗЛ лежить комплекс патогенетичних механізмів, які діють безпосередньо на органи-мішені або опосередковано через розвиток ушкодження судинної стінки та ендотеліальної дисфункції. На

сучасному етапі в патогенезі ХСН здобуло високу актуальність вивчення процесів, що відбуваються в екстрацелюлярному матриксі (ЕЦМ) міокарда. В багатьох дослідженнях показано, що існує пряма залежність між наявністю ХСН і структурними порушеннями ЕЦМ. На сьогоднішній день основні зусилля наукового пошуку дослідників направлені на вивчення молекулярно-клітинних метаболічних порушень на рівні змін екстрацелюлярного матрикса (ЕЦМ), стану метаболізму матриксних металопротеїназ (ММП) що лежать в основі ремоделювання міокарда лівого і формування клінічних проявів ХСН. Вивчення процесів деградації ММП при взаємообтяжуючому дуєті АГ та ХОЗЛ відкриває нові можливості в пошуку засобів протидії прогресування ХСН.

В перебудові ЕЦМ при ХСН беруть участь фактори фіброзу, фактори деградації сполучної тканини та їх інгібітори, що специфічно впливають на самі структурні компоненти ЕЦМ. До факторів, що регулюють процеси фіброзу, відносяться трансформуючий фактор росту β_1 і альдостерон. В літературі представлені численні публікації про асоціацію ТФР- β_1 з гіпертрофією міокарда, оскільки ТФР- β_1 є ключовим фактором проліферативного ланцюга, що стимулює рост кардіоміоцитів і проліферацію міофібробластів.

В свою чергу, безсумнівна і роль альдостерону в патогенезі ХСН, а у хворих на ХОЗЛ рядом дослідників показана його кореляція з легеневою гіпертензією (ЛГ), що дозволило запропонувати його використовувати в якості критерію діагностики легеневого серця, як одного з патогенетичних факторів розвитку системних проявів ХОЗЛ.

Поряд з процесами фіброзу при ХОЗЛ активно відбуваються процеси деградації ЕЦМ при участі матриксних металопротеїназ (ММП) і їх інгібіторів. Так, в дослідженнях показано, що ММП-9 є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань і серцево-судинної смерті. А внаслідок дисбалансу між ММП та їх інгібіторами розвивається міокардіофіброз із порушеннями процесів

відкладення та деградації колагену, що є основою несприятливого ремоделювання міокарда при ХСН.

Окрім цього, значний інтерес дослідників до розуміння залученості аутоімунних механізмів до патогенезу ХСН створює необхідність пошуку імунологічних маркерів прогресування ХСН, зокрема, аутоантитіл проти колагену, адже наслідком деградації та перебудови компонентів ЕЦМ серця є розвиток аутоімунних процесів.

Представлені дані підкреслюють актуальність дослідження факторів фіброзу та деградації ЕЦМ при прогресуванні ХСН на тлі сполучення АГ і ХОЗЛ. Механізми їх впливу на вміст і розподіл компонентів ЕЦМ залишаються неясними, що обумовлює важливість і необхідність подальшого вивчення. До теперішнього часу залишаються недостатньо освітленими питання медикаментозної корекції дисбалансу компонентів ЕМЦ при ХСН на тлі АГ з супутнім ХОЗЛ. Запропонований автором метод лікування надасть можливість підвищити якість лікування даної категорії хворих.

Зв'язок теми дисертації з науковими державними та галузевими програмами та планами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу хворих на хронічну серцеву недостатність у хворих при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континуума» (№ державної реєстрації 0114U003389), термін виконання 2014-2016 р.р. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Делєвської В.Ю. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 105 хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ, що знаходилися на лікуванні у кардіологічному та терапевтичному відділеннях КЗОЗ 27-ої Харківської міської клінічної лікарні. Всі хворі на ХСН були поділені на 2 групи: 1 – склали хворі з ХСН при АГ та ХОЗЛ (n=80), 2 – склали хворі з ХСН при АГ без ХОЗЛ (n=25).

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення маркерів ЕЦМ (глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, хондроїтин-6-сульфатів, хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів, гепарансульфатів/ кератансульфатів), факторів, що регулюють його обмін (ММП-9, ТФР- β_1 , альдостерону, ММП-9, α_2 -макроглобуліну), аутоімунну відповідь на порушення обміну ЕЦМ (антитіл до колагену IV типу), комплексно оцінювався весь спектр отриманих показників; всім хворим проводилося ехокардіографічне дослідження і спірометрія.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0 з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні. Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності сімейних лікарів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнта, діагностують і лікують поєднану патологію.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше досліджено характер дисбалансу в обміні екстрацелюлярного матриксу при хронічній серцевій недостатності на фоні артеріальної гіпертензії в сполученні хронічним обструктивним захворюванням легень, що характеризується зростанням сироваткового рівня глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, хондроїтин-6-сульфатів і зменшенням хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів.

Новим є визначення асоціації підвищення ММП-9, α_2 -макроглобуліну, ТФР- β_1 і альдостерону з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка і потовщенням його стінок.

Отримані нові дані щодо збільшення сироваткового рівня антитіл до колагену IV типу у хворих з хронічною серцевою недостатністю при поєднанні артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень та їх асоціацію з розвитком ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, збільшенням правих відділів серця та розвитком легеневої гіпертензії.

Встановлено, що прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень супроводжується зниженням рівня α_2 -макроглобуліну і підвищенням рівня антитіл до колагену IV типу.

Виявлено, що кожному типу діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність при артеріальній гіпертензії в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень відповідають певні значення співвідношення хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів до гепарансульфатів / кератансульфатів.

Доказано, що погіршення функції зовнішнього дихання у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії і хронічному обструктивному захворюванні легень пов'язано з підвищенням рівня ММП-9 і антитіл до колагену IV типу та підвищенням хондроїтин-6-сульфатів і зниженням гепарансульфатів / кератансульфатів.

Автором обґрунтовано доцільність використання спіронолактону в складі базисної терапії хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії та хронічному обструктивному захворюванні легень на підставі його позитивного впливу на обмін екстрацелюлярного матрикса за рахунок зниження рівня ТФР- β , альдостерону, ММП-9 і антитіл до колагену IV типу, а також відновлення балансу глікозаміногліканів в сторону зниження рівня хондроїтин-6-сульфатів і підвищення рівня гепарансульфатів / кератансульфатів.

Наукова новизна підтверджена патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності II та III функціонального класу у пацієнтів з поєднаною кардіальною і легеневою патологією» № 98113, UA, МПК (2015.01) G 01 N 33/00 від 10.04.2015, Бюл. №7, «Спосіб діагностики II і III ступенів порушення бронхіальної прохідності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з артеріальною гіпертензією» № 101250, UA, МПК (2015.01) G 01 N 33/48 від 25.08.2015, Бюл. №16. Інформаційний лист про нововведення в сфері Охорони Здоров'я «Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності II та III функціонального класу у пацієнтів з поєднаною кардіальною і легеневою патологією» № 290 – 2015/ В.Ю. Делевська, П.Г. Кравчун; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К. : Укрмедпатентінформ, 2015. – 4 с.

Структура та об'єм дисертації

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 283 наукові публікації, переважно англomовні – 208. Дисертацію ілюстровано 34 таблицями та 23 рисунками.

Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі визначена актуальність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані про:

-аспекти розвитку ХСН у хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ

-значення факторів фіброзу та деградації екстрацелюлярного матриксу при ХСН, АГ та ХОЗЛ

-біомаркери екстрацелюлярного матриксу при ХСН, АГ та ХОЗЛ

-роль антитіл до колагену IV типу в формуванні ХСН при АГ і ХОЗЛ

-можливості терапевтичної корекції ХСН у хворих на АГ і ХОЗЛ

Літературний огляд, який складається з 5 підрозділів, сприймається як єдиний узагальнюючий результат, провідною лінією у якому є оцінка ролі змін ЕЦМ у патогенезі ХСН, АГ та ХОЗЛ за участю факторів фіброзу та деградації сполучної тканини, а також можливості їх терапевтичної модуляції.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» автор дослідження висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

В розділах власних спостережень (розділи 3-7) дисертантом на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих з ХСН при АГ з супутнім ХОЗЛ відбуваються значущі порушення обміну ЕЦМ, показників кардіогемодинаміки, що пов'язані з наявністю бронхообструкції. Визначена роль факторів, що регулюють процеси фіброзу та деградації ЕЦМ, а також рівень аутоантитіл до колагену IV типу в погіршенні функції зовнішнього дихання і прогресуванні ХСН, ремоделюванні та діастолічній дисфункції міокарда лівого шлуночка при АГ та ХОЗЛ. Виявлений характер їх взаємовідносин із самими компонентами ЕЦМ, обґрунтовані можливості

терапевтичної корекції виявлених змін в обміні сполучної тканини у хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Дисертація написана грамотно, гарною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дослідження опубліковано 30 робіт, у тому числі 9 статей у наукових журналах, з яких 3 статті – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 статей – у міжнародних виданнях; з них – 5 моноавторських; 21 публікація в матеріалах і збірниках тез наукових конгресів, розроблено 2 патенти на корисну модель України, інформаційний лист про нововведення.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Зміст автореферату відображує основні положення дисертації. У ньому достатньо докладно поданий зміст дисертації: виконаний об'єм досліджень, їх результати; обговорення даних, що свідчить про здібність автора до критичного аналізу та узагальнення результатів дослідження.

Практична значимість роботи

З метою прогнозування подальшого збільшення розмірів і об'ємів міокарда лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній

гіпертензії з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень рекомендовано визначення рівнів ТФР- β_1 , альдостерону, ММП-9, α_2 -макроглобуліну, антитіл до колагену IV типу, а також хондроїтин-6-сульфатів і гепарансульфатів / кератансульфатів. Виявлено роль хондроїтин-6-сульфатів та антитіл до колагену IV типу як маркерів дилатації правих відділів серця і розвитку легеневої гіпертензії.

Для прогнозування прогресування бронхообструкції у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень доцільно визначати рівні ММП-9, антитіл до колагену IV типу, хондроїтин-6-сульфатів і гепарансульфатів / кератансульфатів в сироватці крові.

Для прогнозування погіршення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність при артеріальній гіпертензії в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень рекомендовано розрахунок співвідношення хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів до гепарансульфатів / кератансульфатів.

Запропоновано визначення рівнів глікозаміногліканів різного типу сульфатації в моніторингу перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень.

З метою корекції дисметаболізму екстрацелюлярного матрикса обгрунтовано використання спіролонактону в дозі 50мг на протязі 3 місяців в комплексній терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного диспансеру, кардіологічного відділення КУ Міської лікарні № 7 м. Запоріжжя, в відділення фармакотерапії ендокринних захворювань Науково-дослідного інститута проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, відділення Полтавського обласного кардіологічного диспансеру, Львівської

обласної клінічної лікарні, Мерешанської центральної районної лікарні, Дергачівської центральної районної лікарні, кардіологічні, пульмонологічні та терапевтичні відділення КЗОЗ ОКЛ ЦЕМД м. Харкова, кардіологічні, пульмонологічні та терапевтичні відділення поліклініки та стаціонару ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», кардіологічне та терапевтичне відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медицини ім. проф. О.І. Мещанінова, терапевтичні відділення поліклініки та стаціонару КЗОЗ «Харківська міська студентська лікарня». Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ.

Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації

Отже, аналіз представленої дисертації виявив:

- дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень;
- для успішного досягнення поставленої мети дисертантом проведений обґрунтований вибір груп спостереження та порівняння;
- автором застосовані сучасні біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дозволили отримати дані, вірогідність яких доведена достатнім статистичним аналізом отриманих показників;
- проведені дослідження вирішили всі поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробив завершені висновки, що підкреслюють всі її основні положення.

Зауваження:

- 1) занадто детальний розподіл хворих на групи за різними факторами, що може вплинути на достовірність одержаних результатів;
- 2) присутні деякі орфографічні та стилістичні помилки, які доцільно виправити.

Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Виникли деякі запитання:

1. Які зміни обміну ЕЦМ асоційовані з розвитком ремоделювання міокарда лівого шлуночка при ХСН у хворих з АГ та ХОЗЛ?
2. Яка роль ММП-9 в обміні сполучної тканини і чому Ви обрали її для вивчення при ХСН у хворих з АГ та ХОЗЛ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Делевської В.Ю. «Фактори фіброзу та деградації екстрацелюлярного матрикса в прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальну гіпертензію», виконана під керівництвом д.мед.н., професора П.Г.Кравчуна, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено патогенетичне значення факторів фіброзу та деградації ЕЦМ, а також антитіл до колагену IV типу в прогресуванні ХСН хворих на АГ з супутнім ХОЗЛ.

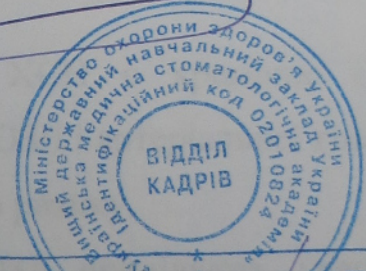
Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – підвищення ефективності діагностики і лікування ХСН у хворих на АГ з супутнім ХОЗЛ.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням параметричних та непараметричних критеріїв, що дозволило зробити об'єктивні висновки, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження одержаних результатів, рецензована дисертаційна робота «Фактори фіброзу та деградації екстрацелюлярного матрикса в прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та

артеріальну гіпертензію» відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19.08.15 року , а її автор Делевська Валентина Юріївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини з доглядом за хворими,
загальної практики (сімейної медицини) ВДНЗУ
Української медичної стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор

Ю.М. Казаков



ПІДПИС*ЗАСВІДЧУЮ
М.Полтава
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко