

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
ст. наук. співробітника Крахмалової Олени Олегівни
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

За темпами зростання захворюваності хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає першу сходинку серед усіх серцево-судинних захворювань. У світі налічується 22 млн. хворих на ХСН, ще 2 млн. складає щорічний приріст захворюваності.

Однією з супутніх патологій при ХСН є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Сполучення ХОЗЛ і артеріальної гіпертензії (АГ) призводить до збільшення серцево-судинного ризику.

На теперішній час в патогенезі ХОЗЛ приділяють увагу змінам в метаболізмі позаклітинного матриксу, визначено його безсумнівну участь у розвитку захворювання і втраті нормального функціонування тканини легенів. При АГ також відзначено перебудову екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) серця і судин у відповідь на збільшення артеріального тиску з підвищенням жорсткості судин. Зміни в метаболізмі ЕЦМ, що не просто виконує структурні функції, а активно регулює міжклітинні взаємовідносини, призводять до ремоделювання серця, що є морфологічним субстратом ХСН при сполученні АГ і ХОЗЛ. До теперішнього часу до кінця не з'ясований характер перебудови сполучної тканини при сполученні АГ і ХОЗЛ, його значення в розвитку ХСН і погіршенні функції легень.

Дослідниками встановлено, що надлишок альдостерону призводить до значних змін ЕЦМ при ХСН. Окрім альдостерону в патогенез як ХОЗЛ, так і АГ активно залучений і трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1), з яким пов'язують розвиток гіпертрофії міокарда, інтерстиціального фіброзу та зниження еластичних властивостей міокарда та судин.

В протипагу процесам фіброзу у хворих на ХОЗЛ і АГ відбувається пошкодження ЕЦМ за участю ензимів, матриксних металопротеаз (ММП), що руйнують практично всі його компоненти. Встановлено підвищення активності ММП-9 в артеріях з високим тиском. Дослідниками показано, що підвищення активності ММП-9 пов'язано з компенсаторною гіпертрофією серця. Дослідження Zhong-Xuan Ye. та співавт. виявлено, що початковий рівень сироваткової ММП-9 є незалежним предиктором виникнення несприятливих серцево-судинних подій після реваскуляризації і навіть більш вірогідним, ніж С-реактивний протеїн.

Ремоделювання і оновлення тканини ЕЦМ регулюють не тільки ММП, але і їх інгібітори. Роль α_2 -макроглобуліна як одного з основних фізіологічних інгібіторів ММП-9 активно обговорюється при легневих і серцево-судинних захворюваннях.

Не менш цікавим є дослідження аутоімунної відповіді організму на процеси пошкодження та перебудови ЕЦМ, що проявляється в продукції специфічних антитіл до його структур. Так, при ХОЗЛ виявлено збільшення рівнів антитіл до колагену IV типу, але їх патогенетичне значення в розвитку захворювання не встановлено. За останніми даними підвищені рівні антитіл до колагену IV типу визначені й у хворих після інфаркту міокарда.

Отже, запропоноване дослідження є перспективним і актуальним, оскільки висвітлює роль порушень обміну ЕЦМ в патогенезі ХСН, окреслює характер взаємовідносин не тільки між самими компонентами ЕЦМ, але і з факторами, що безпосередньо на них впливають, встановлює значення перебудови ЕЦМ в розвитку аутоімунної агресії до власних компонентів тканин, а також визначає можливості корекції виявлених змін.

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, відбір хворих тематичної і контрольної груп, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, проаналізовано та узагальнено отримані дані.

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

Дослідження виконано на клінічному спостереженні 105 хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ, що знаходилися на лікуванні у кардіологічному та терапевтичному відділеннях КЗОЗ «27 Харківська міська клінічна лікарня». Вказані методи являються повністю адекватними для отримання необхідних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Дисертантом проаналізовані отримані дані, проведено їх співставлення з даними сучасної світової літератури з урахуванням стану проблеми на сьогоднішній день. Отримані результати оброблені з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу. Висновки та практичні рекомендації логічні та чітко відповідають задачам, меті та змісту роботи.

Отже, робота виконана на високому науково-методичному рівні, а її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Встановлено характер дисбалансу в обміні екстрацелюлярного матриксу у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії

в сполученні хронічним обструктивним захворюванням легень, що полягає в збільшенні рівня глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, хондроїтин-6-сульфатів і зменшенням хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів в сироватці крові.

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

Визначено, що у хворих з хронічною серцевою недостатністю при поєднанні артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень підвищення ММП-9, α_2 -макроглобуліну, ТФР- β_1 і альдостерону асоційовано з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, а збільшення рівня антитіл до колагену IV типу – з ексцентричною гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, збільшенням правих відділів серця та розвитком легеневої гіпертензії.

Уперше визначено взаємозв'язок зміни співвідношення хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів до гепарансульфатів / кератансульфатів з типами діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Доведено позитивний вплив включення спіронолактону до складу базисної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень.

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

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису методів дослідження, п'яти розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних літературних джерел містить 283 наукові публікації, з яких 208 – латиницею. Дисертація включає 34 таблиці та 23 рисунки.

У вступі автор детально обґрунтовує обрану тему, визначає задачі та мету дослідження, розкриває сучасний стан проблеми об'єктивізації та збільшення ефективності діагностики та лікування.

В огляді літератури проведено аналіз літературних джерел з питань вивчення ролі факторів фіброзу та деградації ЕЦМ, а також антитіл до колагену IV типу в формуванні ХСН при АГ і ХОЗЛ та можливості її терапевтичної корекції.

Другий розділ дисертації присвячений матеріалам та методам дослідження, включає клінічну характеристику обстежених хворих, детальний опис клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

У третьому розділі автором проведено оцінку показників кардіогемодинаміки у хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ, визначено розподіл хворих за типами ремоделювання міокарда і діастолічної дисфункції лівого шлуночка та проведений аналіз впливу вентиляційних порушень на підвищення кардіоваскулярного ризику.

У четвертому – виявлений характер дисбалансу компонентів ЕЦМ у хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ та визначена його роль у формуванні бронхообструкції.

П'ятий розділ дисертації присвячений визначенню ролі факторів, що регулюють процеси фіброзу та деградації ЕЦМ, а також аутоантитіл до колагену IV типу в погіршенні функції зовнішнього дихання у хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ та виявлений характер їх взаємовідносин із самими компонентами ЕЦМ.

Шостий розділ відображає специфіку змін факторів фіброзу та деградації сполучної тканини і компонентів ЕЦМ при прогресуванні ХСН у хворих на АГ і ХОЗЛ, їх роль в ремоделюванні міокарда лівого шлуночка і формуванні діастолічної дисфункції.

У сьомому розділі обґрунтовано позитивний вплив запропонованої схеми терапії хворих з ХСН при АГ та ХОЗЛ на виявлені зміни в обміні сполучної тканини.

Аналіз та узагальнення власних результатів написані сучасною мовою, чітко, із зазначенням ступеню вірогідності кожного показника.

Висновки та практичні рекомендації оформлені вірно та відповідають задачам та меті дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукова праця, з них 4 статті у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 статей у виданнях іноземних держав, з них 5 одноосібно, 2 патенти України на корисну модель, інформаційний лист про нововведення, 21 публікація в матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Автореферат відображує всі головні положення дисертації.

Практична значимість роботи

Визначення рівнів ТФР- β_1 , альдостерону, ММП-9, α_2 -макроглобуліну, антитіл до колагену IV типу, а також хондроїтин-6-сульфатів і гепарансульфатів / кератансульфатів сприяє оптимізації діагностики ремоделювання міокарда лівого

шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Окреслено значення використання сироваткових рівнів хондроїтин-6-сульфатів та антитіл до колагену IV типу в якості маркерів дилатації правих відділів серця і розвитку легеневої гіпертензії.

Для прогнозування погіршення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень запропоновано використання розрахунку співвідношення сироваткових рівнів хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів до гепарансульфатів / кератансульфатів.

Доведено, що визначення рівнів глікозаміногліканів дозволяє лікарям практичної охорони здоров'я підвищити якість моніторингу перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень.

Визначено доцільність використання рівнів ММП-9, антитіл до колагену IV типу, хондроїтин-6-сульфатів і гепарансульфатів / кератансульфатів в сироватці крові в прогнозуванні прогресування бронхообструкції у хворих з хронічною серцевою недостатністю при артеріальній гіпертензії в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Враховуючи позитивний вплив на метаболічні показники рекомендовано використання спіронолактону в дозі 50 мг протягом 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, Мереф'янської 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

При рецензуванні дисертації виникло декілька зауважень:

1. Розділи власних спостережень дисертації дещо перевантажені таблицями.
2. В тексті дисертації зустрічаються не зовсім вдалі комбінації скорочень та абревіатур, які дещо ускладнюють читабельність коментарів до таблиць та графіків.

Проте, зазначені зауваження не є принциповими, не знижують цінності дисертації, не зменшують її наукового та практичного значення.

В порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Як змінювались показники обміну екстрацелюлярного матриксу в залежності від вираженості бронхообструкції?
2. Які досліджувані Вами показники можна використовувати в прогнозуванні ремоделювання міокарда при ХСН у хворих з АГ та ХОЗЛ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Делєвської В.Ю. «Фактори фіброзу та деградації екстрацелюлярного матрикса в прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальну

гіпертензію» є завершеним науковим дослідженням, яке присвячено оптимізації діагностики та лікування ХСН у хворих на АГ з супутнім ХОЗЛ на підставі визначення ролі факторів фіброзу та деградації ЕЦМ, а також антитіл до колагену IV типу в її прогресуванні.

За актуальністю, високим рівнем методичного виконання, значним об'ємом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю наукова 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 Делєвська Валентина Юріївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач відділом кардіопульмонології
ДУ «Національний інститут терапії
ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник



О. О. Крахмалова

КРАХМАЛОВА О. О. ВІДДІЛ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ВІРНО

Посада ст. ієсс. ЮК
Підпис О. О. Крахмалова

23 03 2016