

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України доктора медичних наук професора **Абрагамовича Ореста Остаповича** про дисертаційну роботу **Кравчуна Павла Павловича** за темою: «Клініко-патогенетичні та діагностично-терапевтичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на постінфарктний кардіосклероз у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина)

Актуальність теми. Дисертація П. П. Кравчуна «Клініко-патогенетичні та діагностично-терапевтичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на постінфарктний кардіосклероз (ПКС) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу й ожирінням» присвячена вирішенню однієї з найскладніших проблем сучасної клінічної медицини – удосконаленню діагностики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) з коморбідними ураженнями внутрішніх органів, які мають спільні з нею й закономірно поєднані патогенетичні механізми, впливають одне на перебіг іншого, тобто є синтропічними.

За останні декілька років дослідниками визначено патогенетичне значення деяких адипокінів у механізмах виникнення серцево-судинних хвороб та метаболічних порушень, обумовлених ЦД 2-го типу та ожирінням. Найбільшу зацікавленість вчених викликає васпін та оментин, проте інформації щодо них надто мало, вона фрагментарна, а тому необхідне їх подальше дослідження.

Водночас, на особливу увагу заслуговують неінвазивні методи диференційної діагностики синтропічних уражень, що можуть застосовуватися для ідентифікації патофізіологічної стадії ХСН, оцінки величини ризику,

прогнозу захворювання та моніторингу ефективності лікування. Виявлено велику кількість біомаркерів, що засвідчують активацію нейрогуморальної системи та мають тісний зв'язок з ХСН, а одними з них є кластерин і фракталкін, яким сьогодні надають великого значення. Роль кластерину в транспорті ліпідів і пригніченні запалення робить цю молекулу потенційним кандидатом в якості маркера виникнення та наростання важкості серцево-судинних захворювань, ЦД 2-го типу й ожиріння. Також збільшується кількість доказів про значення фракталкіну в якості маркера активації запального процесу, асоційованого з хемотаксисом до зони запалення різних лейкоцитів (у першу чергу моноцитів і лімфоцитів), що сприяє виникненню як ХСН, так і ЦД 2-го типу й ожиріння. Не дивлячись на те, що наукові медичні дослідження у Світі демонструють невизначеність щодо ХСН у хворих з ПКС і метаболічними порушеннями, а пошук нових маркерів має важливе наукове та практичне значення, особливості ролі фракталкіну та кластерину в патогенезі цих синтропічних захворювань наразі не вивчалась.

З огляду на вищезазначене, можна констатувати, що поглиблені оцінки величини ризику, дослідження синергічних та антагоністичних клінічно-патогенетичних механізмів перебігу коморбідних ПКС, ЦД 2-го типу й ожиріння, визначення прогнозу та індивідуалізація лікування ХСН у цієї когорти хворих є сьогодні на часі і вкрай необхідні, а тому актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумніву.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ державної реєстрації 0111U001395), яку виконували впродовж 2012-2014 років, а також «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при

ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континуума» (державний реєстраційний номер 0111U003389), яку виконували впродовж 2014-2016 років. Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брав участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, у впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність фахівців закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Дисертаційна робота характеризується чітким, послідовним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу, детальним обговоренням основних положень та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані.

Дизайн дослідження обрано вдало і він відповідає сучасним методологічним засадам. Дисертант достатньо чітко окреслює коло поставлених завдань. Кількість у дослідженні груп та чисельність у них обстежених відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів. Дослідні групи хворих ретельно відібрано, вони коректно обстежені клінічно і за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що є повністю адекватним для отримання необхідних результатів дослідження та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично вірогідними. У цілому, робота є завершеним дослідженням, у котрому на підставі комплексного вивчення ролі гормонів жирової тканини, біомаркерів нейрогуморальної активації, ліпідного, вуглеводного профілів і гемодинамічних показників розроблено нові заходи, спрямовані на оптимізацію ефективності діагностики, прогнозування перебігу й індивідуалізацію лікування ХСН у хворих на ПКС у поєднанні з ЦД 2-го типу й ожирінням.

Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки обґрунтовані, вірогідні, відповідають поставленим меті та завданням.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів. У дисертаційній роботі показано особливості клінічних проявів у хворих III та IV функціональних класів ХСН з ПКС та синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням, зокрема їх більшу частоту поширеності порівняно з проявами у хворих III та IV функціональних класів ХСН з ізольованим ПКС.

Установлено, що наявність у хворих на ПКС синтропічних ЦД 2-го типу й ожиріння призводить до більш значущих порушень вуглеводного обміну внаслідок збільшення вмісту глюкози крові, глікованого гемоглобіну та інсуліну, які посилюються з наростанням важкості ХСН.

Дисертантом доведено, що ожиріння є потенціатором конституційних порушень у хворих із ПКС і ЦД 2-го типу, а у випадку їх поєднання – є індуктором порушень ліпідного обміну атерогенного характеру.

Автором представлено вирішення проблеми щодо патогенетичних особливостей наростання важкості ХСН у хворих на ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу та ожирінням на підставі визначення ролі васпіну й оментину у хворих на ЦД 2-го типу й ожиріння, доведено наявність гормональної дисфункції жирової тканини у хворих на ПКС, що супроводжується наростанням важкості ЦД 2-го типу й ожиріння.

Уперше визначено комплексність кластерину та фракталкіну зі складовими показників вуглеводного та ліпідного обмінів і встановлено їх роль у наростанні важкості ХСН.

Залежно від наявності інсулінорезистентності та порушень ліпідного обміну, а також провідних патогенетичних механізмів у них визначено типи систолічної та діастолічної дисфункції, ремоделювання серця у хворих на ПКС.

Отримано пріоритетну інформацію щодо прогнозу наростання важкості ХСН з урахуванням динаміки індивідуальних клінічних, біохімічних і гемодинамічних показників.

Установлено взаємозв'язок між нейрогуморальними та гемодинамічними показниками у хворих на ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням.

Обґрунтовано ефективність застосування різних схем комбінованого лікування за умов позитивного впливу на досліджувані показники в обстежених хворих.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена державним патентом України на винахід «Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) AA 61B 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016 р., Бюл. №4 та 2-ма державними патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожирінням» № 101194, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 25.08.2015 р., Бюл. № 16, «Спосіб діагностики прогресування інсулінорезистентності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожирінням» № 101461, UA, МПК G 01 N 33/49 (2006.01) від 10.09.2015 р., Бюл. №17.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота має велику практичну значущість, яка полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити наші знання про клінічно-патогенетичні механізми ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу й ожиріння і на підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану лікувальну стратегію, попередити виникнення ускладнень і наростання важкості цих коморбідних уражень.

Верифікований патерн дисфункціонування адипокінової мережі та біомаркерів нейрогуморальної активації ХСН у хворих на ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням покращив їх діагностику.

Розроблено інформативні способи діагностики типів ремоделювання міокарда, систолічної та діастолічної дисфункцій з урахуванням метаболічних порушень у хворих з ПКС, ЦД 2-го типу й ожирінням.

Обґрунтовано перспективність та доведено ефективність лікування хворих із ПШКС і синтропічними ЦД 2-го типу та ожирінням, віддаючи перевагу наступним схемам: 1) раміприл у добовій дозі 10,0 мг, бісопролол у добовій дозі 10,0 мг, еплеренон у дозі 50,0 мг на добу, глімепірид у дозі 2,0 мг на добу, ліраглутид у дозі 1,2 мг на добу, пітавастатин у добовій дозі 2,0 мг; 2) телмісартан у добовій дозі 40,0 мг, бісопролол у добовій дозі 10,0 мг, еплеренон у дозі 50,0 мг на добу, глімепірид у дозі 2,0 мг на добу, ліраглутид у дозі 1,2 мг на добу, пітавастатин у добовій дозі 2,0 мг.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національного інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської студентської лікарні, кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Луганської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗОЗ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя.

Матеріали 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 Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій. Основні положення дисертації викладено в 51 науковій праці, у тому числі 25 статей (15 одноосібно), з них 19 – у фахових виданнях України та 6 статей в іноземних журналах, державний патент України на винахід, два державних патенти України на корисну модель,

23 тези вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Принципових зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертацією є рукопис, викладений українською мовою на 415 сторінках, складається зі вступу, 9-ти розділів, з яких 1-ий – аналітичний огляд літератури, 2-ий – клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження, 3-ій – 8-ий – розділи за результатами власних досліджень, 9-ий – аналіз та узагальнення отриманих результатів, а також висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 73 рисунками й 111 таблицями. Перелік використаної літератури викладено на 54 сторінках, містить 533 джерела, із яких – 161 кирилицею та 372 – латиницею.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота Кравчуна П. П. є класичою і відповідає існуючим вимогам ДАК МОН України. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науковою методологією, обсягом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих результатів, висновками та практичними рекомендаціями відображають важливу та повноцінно викладену дисертаційну роботу.

Згідно вимог до оформлення дисертацій (Наказ МОН України № 40 від 12.01.2017 р.) для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації подано анотації державною та англійською мовами, у яких стисло представлено результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань, методології і методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, наукова новизна та практичне значення

одержаних результатів, особистий внесок здобувача та інформація щодо апробації результатів дисертації, кількості публікацій.

В огляді літератури наведено ретельний аналіз літературних джерел щодо проблем коморбідності, сучасних знань про патогенетичні основи виникнення та наростання важкості ХСН у хворих на ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу та ожирінням. Зокрема, в огляді висвітлено роль гормонів жирової тканини, подана інформація про нові маркери ранньої діагностики ХСН у цієї когорти хворих, сучасні засади їх лікування. Отже, аналіз представленого огляду літератури свідчить про те, що автор ретельно опрацював усю доступну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження, з переважним аналізом джерел іноземних авторів. Досить повно та критично наведений матеріал щодо особливостей перебігу ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням вказує на високий рівень ерудиції автора.

У другому розділі представлено характеристику об'єктів дослідження, використаної автором методології і конкретних методик. Цей розділ дисертаційної роботи дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих і висвітлює лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що були використані в роботі.

Третій розділ висвітлює особливості клінічного перебігу ХСН, порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ПКС залежно від наявності ЦД 2-го типу й ожиріння. Наведені таблиці та рисунки ілюстративні, оформлені згідно з існуючими вимогами, значно полегшують сприйняття та розуміння фактичного матеріалу.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження присвячений визначенню структурно-функціональних особливостей постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка серця в обстежених хворих, де проводилась оцінка його ознак та варіантів, вивчалися показники кардіогемодинаміки залежно від наявності коморбідних синтропічних уражень. Виклад матеріалу в цьому розділі систематизований, логічний, влучно проілюстрований графічним матеріалом.

У п'ятому розділі представлено результати щодо значення адипоцитокінів як чинників сприяння метаболічним порушенням і наростання важкості ХСН у хворих на ПКС з синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням.

Шостий розділ містить інформацію про значення фракталкіну та кластерину як нових маркерів виникнення і наростання важкості метаболічних порушень, ХСН, структурно-функціонального постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих з ПКС та синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням.

Сьомий розділ дисертації присвячено визначенню гендерних і вікових особливостей перебігу ПКС та оцінці якості життя у хворих з ЦД 2-го типу й ожирінням.

У восьмому розділі представлено обґрунтування лікувальної стратегії і фармакологічної корекції ХСН у хворих з ПКС та синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням, а також результати з'ясування ефективності розроблених дисертантом індивідуалізованих схем їх лікування.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень і співвідносить їх з іншими, опублікованими у науковій медичній пресі, аргументує сформульовані висновки.

Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, мають переконливе теоретичне та практичне значення. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Наведені висновки та практичні рекомендації аргументовані, логічні, свідчать про те, що завдання виконані, мета досягнена. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів.

Список літератури оформлений згідно з новими бібліографічними вимогами. Переважають джерела останніх 5 років. Дисертацію викладено грамотною науковою мовою з використанням загальноприйнятих медичних термінів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Принципових зауважень щодо змісту, оформлення дисертаційної роботи та автореферату немає.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі недоліки:

- 1) подекуди звертали на себе увагу описки, граматичні та стилістичні огріхи, русизми, некоректне використання українських букв, слів та словосполучень (невживання букви «г», окрім слова «грунт», розвиток хвороби – правильно «виникнення або в інших випадках перебіг хвороби», прогресування хвороби – правильно «наростання важкості хвороби», клініко – правильно «клінічно», при – правильно «за наявності, у випадку тощо»), на тлі лікування – правильно «в результаті лікування» тощо;
- 2) у дисертаційній роботі автором використано дещо застарілі терміни хімічної номенклатури, зокрема холестерин – правильно «холестерол», тригліцериди – правильно «тріацилгліцероли», глікозильований гемоглобін – правильно «глікований гемоглобін», що були впроваджені у зв'язку із затвердженням нової класифікації хімічних термінів, проте їх наявність не зменшує значення та вагомість отриманих результатів.

Автореферат та опубліковані праці відповідають змісту дисертації.

Для продовження наукової дискусії хотілося б поставити здобувачеві такі запитання:

1. Яка констеляція, на Вашу думку, результатів клінічно – лабораторних та інструментальних обстежень дозволила оптимізувати ефективність діагностики ХСН у хворих з ПКС та синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням?
2. Прошу перерахувати ті спільні для хворих з ПКС та ХСН етіологічні та/або патогенетичні чинники, які дозволяють вважати синтропічними у них ЦД 2-го типу й ожиріння?

3. Назвіть, будь ласка, маркерні показники, що вивчалися, які дозволяють прогнозувати перебіг ХСН у хворих з ПКС та синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням?
4. Прошу у стислій формі подати інформацію щодо обґрунтування запропонованого Вами лікування і в чому полягає його індивідуалізація?
5. Назвіть, будь ласка, конкретні показники, які б свідчили про ефективність запропонованого Вами лікування ХСН у хворих з ПКС та синтропічними ЦД 2-го типу й ожирінням?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кравчуна Павла Павловича «Клініко-патогенетичні та діагностично-терапевтичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на постінфарктний кардіосклероз у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати в медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, у якому вирішено важливу проблему внутрішньої медицини – оптимізацію ефективності діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізацію лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ПКС з синтропічними з ЦД 2-го типу й ожирінням на підставі комплексного вивчення ролі гормонів жирової тканини, біомаркерів нейрогуморальної активації, ліпідного, вуглеводного профілів і гемодинамічних показників, що має суттєве значення для внутрішньої медицини.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю та статистичною значущістю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання

старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та №656 від 19 серпня 2015 року, а її автор Кравчун Павло Павлович заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина).

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України

АБРАГАМОВИЧ Орест Остапович

академік Академії наук ВО України

доктор медичних наук професор

кафедри внутрішньої медицини №1

ЛНМУ імені Данила Галицького

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України

О. О. Абрагамович

О. О. Абрагамович

Підпис

Засвідчую

Старший інспектор

відділу кадрів

ЛНМУ ім. Данила Галицького