

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктора медичних наук, професора Коржа Олексія Миколайовича про дисертаційну роботу Кравчуна Павла Павловича на тему: «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

Цукровий діабет (ЦД) та ожиріння – це прогностично несприятливі фактори, що визначають серцево-судинний ризик, таких патологічних станів, як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), дисфункція міокарда та інших, які трансформуються у хронічну серцеву недостатність (ХСН).

Слід підкреслити, що особливо важко ІХС, а саме, ураження міокарда в наслідок тканинної ішемії, розвивається за наявності ЦД, коли приєднується також багато негативних чинників, які прискорюють розвиток атеросклеротичних уражень. Обтяжливу дію ЦД 2 типу на розвиток і прогноз ХСН обумовлено рядом тісно пов'язаних між собою механізмів. По-перше, це група чинників серцево-судинного ризику, що входять у синдром інсулінорезистентності (ІР): дисліпідемія, АГ, ожиріння та запалення. Провідною ланкою патогенезу ураження серця є гіперглікемія. По-друге, ЦД сприяє розвитку коронарного атеросклерозу та реалізує негативний вплив на ХСН через прогресування ІХС.

При ЦД 2 типу у хворих із серцево-судинною патологією головну роль в розвитку та прогресуванні ІР і різних її проявів відіграє жирова тканина, яка синтезує адипокіни, що володіють різними локальними, периферійними та центральними ефектами. Адипокіни впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, згортання, імунітету, ангіогенезу, утворення

кісткової тканини, пухлинного росту та ін. У даний час відомі нові адипокіни, що здійснюють контроль гомеостазу, метаболізму ліпідів і глюкози, проте вони є мало дослідженими та потребують подальшого вивчення. Найбільшу зацікавленість вчених викликає васпін та оментин, питання їх участі в розвитку серцево-судинної патології та метаболічних порушень, обумовлених ЦД 2 типу у хворих з постінфарктним кардіосклерозом (ПКС), до сих пір залишаються дискусійними. Надзвичайну небезпеку становить сумація ожиріння та ЦД 2 типу, так як індивідуальний ризик кожного з них посилює ефекти один одного, тобто вони надають синергічний вплив, і в цілому ризик ІХС стає дуже високим.

Незважаючи на вивчення патогенетичних механізмів ІХС, упровадження в практику нових ефективних методів лікування в сучасній кардіології на сьогодні залишається ще дуже багато невирішених проблем. До таких слід віднести проблему своєчасної діагностики та лікування ХСН. Слід зазначити, що нині залишається багато невирішених питань щодо особливостей ремоделювання лівого шлуночка серця та геодинамічних наслідків постінфарктного ремоделювання. Недостатньо вивчено зв'язок між порушеннями геометрії лівого шлуночка та станом систолічної та діастолічної функції, участю нейрогуморальних механізмів у цих процесах. Залишаються не вивчені можливості індивідуального прогнозування з використанням неінвазивних інструментальних і біохімічних тестів для точного прогнозування ХСН.

Вищенаведене обґрунтовує актуальність обраної теми, вирішення якої дозволить покращити діагностику та лікування ХСН.

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); (2012-2014), «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) (2014-2016). 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, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність

Наукові положення в дисертаційній роботі Кравчуна П.П., висновки, рекомендації обґрунтовані та достовірні. Вони ґрунтуються на правильному доборі груп обстежених, достатній кількості обстежених (295 осіб) з використанням адекватних визначеним завданням, методів дослідження, застосуванням статистичної обробки отриманих результатів, аналізі кореляційних зв'язків між показниками.

При обстеженні хворих було застосовано сучасні класифікаційні критерії для верифікації патологій, що вивчалися. Використані схеми медикаментозної корекції ХСН проводилися відповідно протоколів обстеження та надання медичної допомоги при ІХС, ЦД 2 типу й ожирінні.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів

Автором визначено роль маркерів адипоцитарної дисфункції васпіну та оментину в розвитку ЦД 2 типу й ожиріння та їх роль у формуванні ХСН.

Проведено аналіз нових біомаркерів прозапальної активації – кластерину та фракталіну – на тлі прогресування ХСН при синтропічному поєднанні ПІКС, ЦД 2 типу й ожиріння. Обґрунтовано визначення різних варіантів перебігу ХСН з урахуванням метаболічних порушень при коморбідній кардіальній та метаболічній патології. Проведено порівняльне дослідження взаємозв'язку між

маркерами дисфункції адипокінів, факторами імунозапальної активації та постінфарктного ремоделювання у хворих при поліморбідних станах, що вивчалися.

На основі даних змін біохімічних, гемодинамічних та структурно-функціональних обґрунтовано застосування різних схем комбінованої терапії ХСН при синтропічному поєднанні ПКС, ЦД 2 типу й ожиріння, що засновані на позитивному впливі на досліджувані маркери формування ХСН.

Наукову новизну отриманих результатів підтверджено 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, Бюл. №4 та 2 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, 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, Бюл. №17.

Практичне значення одержаних результатів

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми коморбідності ПКС, ЦД 2 типу й ожиріння та на підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну стратегію, попередити виникнення ускладнень і прогресування цієї поєднаної патології, що на сьогодні є дуже важливим для практичної медицини.

Верифікований патерн дисфункціонування адипокінової мережі та біомаркерів нейрогуморальної активації ХСН у хворих на ПКС у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням покращить діагностику синтропічної патології.

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

Обґрунтовано перспективність та доведено ефективність лікування хворих із ПКС, ЦД та ожирінням, враховуючи позитивний вплив на досліджувані показники, перевагу слід надавати призначенню таким терапевтичним схемам (схема 1: раміприл у добовій дозі 10 мг, бісопролол у добовій дозі 10 мг, еплеренон у дозі 50 мг на добу, глімепірид у дозі 2 мг на добу, ліраглутид у дозі 1,2 мг на добу, пітавастатин у добовій дозі 2 мг; схема 2: телмісартан у добовій дозі 40 мг, бісопролол у добовій дозі 10 мг, еплеренон у дозі 50 мг на добу, глімепірид у дозі 2 мг на добу, ліраглутид у дозі 1,2 мг на добу, пітавастатин у добовій дозі 2 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

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 51 наукову працю, зокрема 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. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 415 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 6 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 533 джерела.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко та обґрунтовано формулює мету та завдання дослідження, викладає наукову та практичну значущість.

В огляді літератури аналізуються сучасні уявлення сучасні дані щодо формування ХСН на тлі постінфарктного моделювання; висвітлено роль гормонів живої тканини у формуванні метаболічних порушень при кардіально-метаболічній синтропії, та їх вплив на процеси формування та прогресування ХСН; представлено дані щодо ролі новітніх маркерів ХСН – фракталіну та кластерину при поліморбідній патології; наведено сучасні терапевтичні (немедикаментозні, медикаментозні та інвазивні) методи корекції ХСН на тлі коморбідної патології.

У розділі матеріалів та методів подано детальну клінічну характеристику, наведено сучасні класифікації діагностики ІХС, ЦД 2 типу та ожиріння, що відповідають українським та європейським рекомендаціям щодо діагностики та лікування нозологій, що вивчалися в дослідженні. Застосовані високоінформативні лабораторні та інструментальні методики.

Розділи власних спостережень відображають особливості клінічного перебігу ХСН та тлі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів при ЦД 2 типу та ожирінні. Окремий розділ присвячено особливостям структурно-функціональних змін міокарда при постінфарктному ремоделюванні лівого шлуночка у досліджуваної когорти хворих; висвітлено роль адипокінів у формуванні ХСН на фоні порушень метаболізму при ЦД 2 типу та ожирінні; окремий розділ подає власні дані стосовно змін фракталіну та кластерину, які розглядаються з позицій новітніх маркерів прогресування ХСН при кардіально-метаболічній синтропії. На основі власних спостережень проведено аналіз, який дозволив виявити гендерні та вікові особливості перебігу ПІКС на тлі ЦД 2 типу та ожиріння й проведена оцінка якості життя цього контингенту хворих; у розділі терапевтичної стратегії та фармакологічної корекції ХСН наведено нові дані стосовно застосування різних комплексних схем лікування ХСН з урахуванням негативного/позитивного впливу на маркери ХСН, що вивчалися в даному дослідженні.

Аналіз та узагальнення результатів обґрунтовано та лаконічно представлено, при цьому висвітлюючи основні результати дослідження.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження. Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК, написана досить лаконічно, українською мовою. Основні положення дисертації відображено в опублікованих роботах.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

У цілому робота заслуговує на позитивну оцінку, за винятком деяких зауважень, серед яких, слід зазначити:

1. У розділі огляду літератури стосовно сучасних терапевтичних підходів до лікування ХСН слід було більш детально навести всі групи медикаментозних препаратів що використовуються для лікування ХСН за сучасними протоколами надання медичної допомоги хворим із ХСН.

2. У графіках доцільно було б змінити заливку (текстурою або іншим способом), що покращило б візуальні відмінності та сприйняття матеріалу.

У плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. За Вашими даними зміни в системі оментин/васпін у хворих на ЦД 2 типу розцінюються як прогностично більш несприятливі, у порівнянні з групою хворих із супутнім ожирінням. Чим з патогенетичної точки зору Ви можете пояснити наведені закономірності?

2. За Вашими даними активність фракталіну підвищена у жінок, а кластерину – у чоловіків. Чим Ви можете пояснити ці гендерні та вікові особливості щодо змін рівня фракталіну та кластерину?

3. Яким чином проявляються гендерні відмінності постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка та як можна пояснити ці відмінності?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Кравчуна Павла Павловича на тему: «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 у поєднанні з ЦД 2 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 наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України



О.М. Корж