

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики
(сімейної медицини) Української медичної стоматологічної академії
МОЗ України доктора медичних наук професора Казакова Ю. М.,
на дисертаційну роботу Гетман Олени Андріївни

«Оптимізація діагностики та лікування легеневої гіпертензії у хворих на
хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічну хворобу серця на
основі оцінки рівня остеопонтину, інтерлейкіну-2, -4»,

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

Тема дисертаційної роботи Гетман О.А. є досить актуальною, тому що
присвячена розробці нових лікувально-діагностичних підходів у пацієнтів, що
страждають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з
супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС). Результати великих
епідеміологічних досліджень наочно продемонстрували, що захворюваність на
ХОЗЛ та ІХС неухильно зростає, а приєднання легеневої гіпертензії, як
ускладнення ХОЗЛ у коморбідних хворих призводить до суттєвого погіршення
перебігу обох патологій.

Підходи до лікування як ХОЗЛ, так і ІХС постійно удосконалюються, на
даний час розроблені чіткі керівництва щодо лікування зокрема пацієнтів із
ХОЗЛ та ІХС. Проте в клінічній практиці часто зустрічається поєднання ХОЗЛ
із ІХС, що ускладнюються легеневою гіпертензією, лікування якої потребує
нових знань про особливості патогенезу коморбідних станів з урахуванням
результатів, які отримані в ході проведення численних наукових досліджень.

На теперішній час поширеність легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ точно не визначена, як в Україні, так в світі, і за даними різних авторів становить від 30 до 70%.

За даними зарубіжних авторів наявність легеневої гіпертензії значуще впливає на клінічний перебіг захворювання, знижує толерантність до фізичного навантаження, погіршує якість життя пацієнтів, негативно впливає на прогноз. В Україні досліджень, присвячених вивченню механізмів формування та перебігу легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС на даний час не проводилося. В останній час доведено, що смертність пацієнтів із ХОЗЛ та значущим підвищенням тиску в системі легеневої артерії, дорівнює смертності при ідіопатичній легеневій гіпертензії.

Відомо, що у хворих на ІХС часто розвивається так звана посткапілярна легенева гіпертензія (гр. 2 за класифікацію Європейського товариства кардіологів, ECS, 2015), що є наслідком підвищення жорсткості міокарда лівого шлуночка та зменшення його скоротливої спроможності (діастолічної та систолічної дисфункції). У хворих на ХОЗЛ розвивається прекапілярна ЛГ внаслідок хронічного запалювального процесу та гіпоксії (гр.3 за класифікацією Європейського товариства кардіологів, ECS, 2015). Тому вивчення особливостей формування синдрому легеневої гіпертензії при поєднанні хронічної серцевої та легеневої патології є досить актуальним як з точки зору особливостей перебігу патології, її діагностики та лікування.

Складним є питання лікування ЛГ при ХОЗЛ та ІХС. З одного боку, без медичного втручання ЛГ неухильно прогресує і призводить до розвитку хронічного легеневого серця, з іншого – стандартна терапія ЛГ пацієнтам з ХОЗЛ протипоказана, бо вона зменшуватиме перфузію кисню. Саме тому, питання про патогенетично обґрунтоване лікування ЛГ при ХОЗЛ з супутньою ІХС вкрай актуальне.

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

Дисертаційна робота виконана у межах НДР відділу кардіопульмонології «Вивчити патогенетичні механізми формування легеневої гіпертензії при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця» (№ державної реєстрації - 0109U001124), «Удосконалення лікувально-профілактичних заходів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) при наявності синдрому обструктивного апное/гіпопное сну» (№ державної реєстрації - 0115U001027) ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Здобувач проводила відбір тематичних хворих, інтерпретування отриманих результатів дослідження, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у практику закладів практичної охорони здоров'я.

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

В рамках дослідження було обстежено 121 пацієнта, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Державній Установі «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» з приводу ХОЗЛ у поєднанні із ІХС. До основної групи увійшло 63 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС та ЛГ, до групи порівняння – 58 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС без ЛГ. До контрольної групи увійшли 21 умовно здорова особа без ХОЗЛ, ІХС та приймання статинів.

В подальшому, з метою проведення порівняльного аналізу особливостей перебігу ХОЗЛ та ІХС та факторів, що впливають на це, на тлі лікування статинами, хворі були розподілені на дві підгрупи: ІА та ІБ.

Для оцінки толерантності до фізичних навантажень були проведені анкетування пацієнтів за шкалами задишки mMRC, Борга, а також тест з 6-хвилинною ходьбою. Внутрішньосерцева гемодинаміка оцінювалась методом доплерехокардіографії. Крім стандартних показників ЕхоКГ, особливу увагу приділяли вивченню морфометричних і гемодинамічних показників правих відділів серця та малого кола кровообігу.

Середній тиск в ЛА (СДЛА) визначали по спектру кровотоку в ЛА, виміряного на рівні її клапанів у режимі імпульсно хвильового доплера (PW-доплер) методом Кітабатаке. Про наявність легеневої гіпертензії говорили при величині середнього тиску в ЛА (СДЛА) ≥ 25 мм рт ст.

Визначення остеопонтіну, інтерлейкінів -2 та -4 в плазмі (цитратній) виконували імуноферментним методом з використанням набору реагентів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів SPSS та STATISTICA. Використовували непараметричні кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена), методи багатовимірної статистики (багатовимірний регресивний аналіз і бінарну логістичну регресію) і апарат ROC - кривих.

Таким чином, використані методи є 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. Виводи та практичні рекомендації надають чітку відповідь на поставлену мету, завдання дослідження та повністю відповідають змісту роботи. Отже, дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, а її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Новизна дослідження та одержаних результатів

На підставі вивчення особливостей розвитку прекапілярної легеневої гіпертензії при коморбідній патології ХОЗЛ з супутньою ІХС вперше

встановлено участь фактору фіброзу остеопонтину у формуванні легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ з ІХС. Зокрема, виявлено збільшення рівнів остеопонтину, у хворих на ХОЗЛ при частих загостреннях та зменшенні сатурації кисню. Показано, що розвиток легеневої гіпертензії є одними з чинників стимуляції продукції цитокінів та продукції надлишкових кількостей остеопонтину. Встановлено, що зростання рівнів інтерлейкіну-2 та остеопонтину при прогресуванні ЛГ асоціюється з посиленням системного запалення та перебудовою правих відділів серця, що характеризується збільшенням площі правого шлуночка, фракційної зміни правого шлуночка, систолічної екскурсії кільця тристулкового клапана (TAPSE).

Грунтовно досліджені патологічні зміни прозапальних і протизапальних цитокінів (остеопонтін, інтерлейкін-2, інтерлейкін-4), так виявлена більш виражена активація системи прозапальних цитокінів і у меншому ступені протизапального цитокіну інтерлейкіну-4, ці відмінності імунозапальних параметрів при розвитку легеневої гіпертензії набули статистичного значення, у порівнянні з їх відсутністю у хворих на ХОЗЛ та ІХС без ЛГ. Встановлено, що для оцінки ступеню дисфункції правого шлуночку при формуванні ЛГ поряд з рутинними морфометричними вимірюваннями необхідно оцінити показники його скоротливої функції по параметру фракційної зміни ПШ та TAPSE. З метою корекції ремоделювання судин малого кола кровообігу доцільно використовувати аторвастатин у дозі не менше ніж 60 мг на добу. Вперше встановлено, що на відміну від таких компонентів стандартної терапії, як діуретики, інгібітори АПФ, бета-блокатори, статини здатні зменшувати надлишкову продукцію ІЛ-2 та остеопонтину.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель № 122946 Україна, МПК А61В 8/06 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) А61В 5/107. - Спосіб прогнозування ризику виникнення легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у

поєднанні з ішемічною хворобою серця / Крахмалова О.О., Гетман О.А - № 11 2017 10258; заявл. 23.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2.

Структура та об'єм дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом та оформлено відповідно до існуючих вимог ВАК України.

Вступ відображає актуальність дослідження, методика виконання дослідження, відображає зв'язок з науково-дослідницькою діяльністю відділу, представляє мету та завдання дослідження.

В огляді літератури представлений ретельний аналіз сучасних літературних джерел щодо епідеміології коморбідних станів, що вивчаються в дисертації, наведено фактори, що впливають на морфофункціональний стан судин малого кола кровообігу та правих відділів серця, тяжкість клінічної симптоматики при поєднанні ХОЗЛ та ІХС, проаналізовано частоту та характер порушень бронхіальної провідності, в тому числі синдрому легеневої гіпертензії при ХОЗЛ та ІХС, роль статинів в лікуванні ХОЗЛ та ІХС та їх терапевтичні ефекти.

Другий розділ дисертації присвячений матеріалам та методам дослідження й включає клінічну характеристику обстежених хворих, детальний опис клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження та аналітико-статистичних методів обробки результатів. Дані, що представлені автором обумовлюють необхідність проведення дослідження та вдосконалення існуючих підходів до лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. У другому розділі представлено лабораторні та інструментальні методи дослідження, що використано автором, критерії включення/невключення у дослідження, план обстеження хворих і методи анкетування. Третій розділ містить результати, що отримані автором. Представлено дані, щодо розвитку легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ та ІХС, зв'язок між порушеннями в малому колі кровообігу та

функціональним станом бронхолегеневої системи, показниками ехокардіографічного, даними антропометричних досліджень. Четвертий розділ представляє дані щодо балансу про- та протизапальних цитокінів, їх зв'язок з ехокардіографічними показниками, сатурацією кисню, навантажувальними пробами. П'ятий розділ розглядає ефективність медикаментозного втручання та застосування статинів. У шостому розділі наведено аналіз і узагальнення отриманих результатів.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дослідження, слідує з послідовного аналізу отриманих наукових фактів. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні результати дослідження відображені у 19 наукових працях, зокрема у 7 статтях, з яких: 3 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – в іноземних фахових журналах (1 – одноосібна), 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus, 1 – у медичній газеті «Здоров'я України», 1 патент України на корисну модель та 13 тезах доповідей (3 у іноземних виданнях). Автореферат відображує всі головні положення дисертації.

Практична значимість роботи

Обґрунтовано доцільність визначення рівня остеопонтину у хворих на коморбідну патологію ХОЗЛ у поєднанні з ІХС за для прогнозування розвитку ЛГ. Отримані дані дозволять лікарям загальної практики – сімейної медицини, терапевтам, пульмонологам, кардіологам істотно підвищити ефективність лікування коморбідних хворих шляхом призначення 20-40 мг/добу аторвастатину, якщо вміст остеопонтину не перевищує 38,25 пг/мл, та не менше 60 мг/добу аторвастатину, якщо вміст остеопонтину є більшим за 38,25 пг/мл у

пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС, забезпечить зменшення прогресування фіброзу артерій малого кола кровообігу, дозволить знизити рівні остеопонтину та ІЛ-2.

Хворим на ХОЗЛ та ІХС доцільно до стандартного протоколу ехокардіографічного обстеження слід додавати низку показників, що відображають функціональний стан правого шлуночка серця: TAPSE – систолічна екскурсія площини тристулового кільця, що дозволяє лікарям ультразвукової діагностики, кардіологам, пульмонологам на ранніх стадіях виявити ускладнений перебіг коморбідних станів у вигляді синдрому легеневої гіпертензії та, як наслідок, формування хронічного легеневого серця.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну роботу відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені

Л.Т. Малої НАМН України», в терапевтичне відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака, терапевтичне відділення Хмельницької обласної лікарні, у клініці кардіології Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, пульмонологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, пульмонологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №13, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації

Отже, аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Оформлення дисертації відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту.

Під час рецензування дисертаційної роботи виникло декілька зауважень:

1. Розділ дисертаційної роботи, що присвячений результатам проведених досліджень, супроводжується змістовним аналізом літературних даних, що дублює огляд літераури.

2. В матеріалах дисертації присутні деякі орфографічні та стилістичні помилки, які потребують виправлення та корекції.

3. Текстовий матеріал декілька перевантажений повними назвами патологічних станів, що вивчалися (ХОЗЛ та ІХС), деяких термінів, які можна було б замінити аббревіатурами, що наводяться при першій згадці в тексті роботи.

4. Бажано в дисертаційній роботі привести ряд клінічних прикладів історії хвороб, що може значно покращити якість представленого матеріалу.

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

Також при рецензуванні роботи виникли деякі запитання:

1. У своїй роботі Ви зазначаєте, що для визначення фракції викиду лівого шлуночку використовували метод Сімпсона. Чим був обумовлений вибір цього методу?
2. Яка, на вашу думку, перспектива використання маркера фіброзу остеопонтину у пацієнтів з ХОЗЛ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гетман О.А. «Оптимізація діагностики та лікування легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічну хворобу серця на основі оцінки рівня остеопонтину, інтерлейкіну-2, -4.», є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій вирішено актуальне питання внутрішньої медицини, а саме – удосконалено підходи до діагностики та лікування хворих на ХОЗЛ та супутню ІХС, що дозволяє позитивно впливати на прояви легеневої гіпертензії.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження отриманих результатів, дисертаційна робота «Оптимізація діагностики та лікування легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічну хворобу серця на

основі оцінки рівня остеопонтину, інтерлейкіну-2, -4.», відповідає пункту 11 Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор Гетман Олена Андріївна 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) Української

медичної стоматологічної академії МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Ю.М. Казаков



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко