

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, доктора медичних наук, професора Катеренчука Івана Петровича про дисертаційну роботу Кравцової Вікторії Ігорівни на тему: «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну хворобу нирок під впливом терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Актуальність теми дослідження. Розвиток і прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) виявляється досить часто, а хронічна серцева недостатність здійснює істотний вплив на перебіг і прогноз ХХН. Прогресування атеросклерозу та артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюються зі зниженням активності оксиду азоту і розвитком ендотеліальної дисфункції, що, у свою чергу, призводить до порушення діастолічної та систолічної функції лівого шлуночка.

У нинішній час сформовано чітке уявлення щодо розвитку кардіоренального континууму, важливою стадією якого є ремоделювання серця, а однією з головних складових ремоделювання є дисбаланс нейрогормонів. Вазоконстрикція з подальшим ремоделюванням судин, і зокрема ниркових, є наслідком тривалої гіперактивації нейрогуморальної системи з підвищенням активності симпато-адреналової системи (САС) і ренін - ангіотензин - альдостеронової системи (РААС).

З огляду на те, що серцево-судинні ускладнення є найбільш частими причинами смерті хворих з хронічною нирковою недостатністю і складають 30-52% від загальної летальності, що в 5-20 разів вище, ніж у загальній популяції, вивчення особливостей розвитку хронічної серцевої недостатності, клініко-інструментальних і біохімічних маркерів і предикторів розвитку кардіо-васкулярної патології у нефрологічних хворих є актуальною проблемою.

Вивчення загальних універсальних механізмів прогресування серцево - судинних змін і уражень нирок, внесок окремих механізмів в розвиток і

прогресуванні ХСН у пацієнтів з ХХН, а також взаємний вплив цих синдромів представляє науковий і практичний інтерес.

Тому, виходячи із зазначеного, обрана тема дослідження є актуальною для сучасної клініки внутрішньої медицини і передбачає підвищення ефективності лікування хворих з різними варіантами ХСН і ХХН на підставі комплексного вивчення впливу різнорівневої блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на клінічний перебіг і прогноз ХСН, „структурно-функціональний стан серця, судин, нирок і вміст у крові ефektorів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти „Кардіальні та нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворого із сумісною патологією” (№ держреєстрації 0111U003579). Автор дослідження була співвиконавцем зазначеної комплексної науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Дослідження виконано на достатній кількості клінічного матеріалу – проведене комплексне обстеження 109 пацієнтів з ХСН, поєднаною з ХХН, групи контролю склали 20 пацієнтів з ХСН II функціонального класу та 22 здорових людини.

Проведено цілком достатній обсяг досліджень, аналіз результатів та його узагальнення. Виділені групи обстежених хворих є співставимими.

При виконанні даної дисертаційної роботи використано сучасні високоінформативні методи діагностики.

Аналіз і статистична обробка отриманих даних проведені за допомогою сучасних непараметричних та параметричних методів варіаційної статистики.

Верифікація діагнозів ниркової патології проводилась відповідно Наказу МОЗ України № 593 від 12.12.2004 року, а класифікація ХХН за рівнем ШКФ за даними, наведеними в KDIGO (2012), верифікація діагнозів кардіологічних захворювань та серцевої недостатності – відповідно до Рекомендацій

Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (2013) та наказу МОЗ України №816 від 23.11.2011 року, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги.

Робота виконана з дотриманням вимог біоетики – GCP, Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації та відповідних наказів МОЗ України.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 7 висновків і 3 практичних рекомендації. Усі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертанта, є достатньо аргументованими та доведеними.

Таким чином, використані високоінформативні, сучасні методи дослідження та статистичної обробки матеріалу, адекватні поставленим у роботі завданням. Встановлені висновки та закономірності побудовані на достатньому клінічному матеріалі, чітко сформульовані та є суттєвими.

Матеріали дисертаційної роботи викладено чітко, послідовно, логічно, структуровано, вони добре сприймаються.

Наукова новизна дослідження і отриманих результатів. Автором дослідження уперше на підставі інтегральної оцінки результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень обґрунтовано та запропоновано оптимальні критерії індивідуалізації патогенетичної терапії коморбідної патології – поєданого перебігу ХСН і ХХН: пієлонефриту з урахуванням статі, віку, порушень ліпідного обміну, рівня АТ, показників альдостерону і реніну сироватки крові, результатів ехокардіографічного дослідження структурно-функціонального стану серця.

Здобувачем досліджено особливості додаткових негативних впливів супутньої ХХН на клінічний перебіг ХСН, розширено наукові уявлення про асоціацію зниження фракції викиду лівого шлуночка при наявності ХХН у хворих з ХСН з підвищенням АТ, прогресуванням ремоделювання серця, судин і нирок, зростанням активності РААС.

Доповнено наукові дані щодо порівняльної оцінки ефективності терапії блокаторами РААС на клінічний статус і зміни фракції викиду у хворих на ХСН, проведена порівняльна оцінка ефективності інгібітора АПФ спіраприлу,

блокатора рецепторів ангіотензину 2 – кандесартану та прямого інгібітора реніну – аліскірену.

Практичне значення одержаних результатів. Автором розроблений алгоритм діагностики швидкості прогресування хронічної серцевої недостатності за умови її поєданого перебігу з хронічною хворобою нирок: пієлонефритом, обґрунтовано доцільність визначення рівнів ефекторів РААС, підвищення яких асоціюється з погіршенням функціонального стану організму.

Оптимізація вибору найбільш ефективного медикаментозного засобу дає змогу суттєво підвищувати ефективність лікування завдяки позитивним змінам структурно-функціонального стану серця, судин і нирок та максимально ефективної блокади РААС.

Результати дослідження впроваджено в практику терапевтичного відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. Мешанінова, КЗОЗ «Харківська міська поліклініка №20».

Результати дисертації включені у навчальні програми підготовки лікарів-інтернів та курсантів кафедри терапії, нефрології, загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій. Результати дослідження достатньо презентовані на наукових конгресах та конференціях, регіональних науково-практичних конференціях.

Кравцовою В.І. опубліковано 12 наукових праць, зокрема 5 статей у фахових наукових виданнях, у тому числі 1 іноземна публікація, 6 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки та практичні рекомендації логічні та коректні.

За темою дисертаційної роботи отримано 1 патент на винахід.

Автореферат відображає всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою викладена на 202 сторінках, ілюстрована 60 таблицями, 11 рисунками. Складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел, який містить 120 посилань, з них 20 кирилицею і 100 латиною, додатку.

У вступі автор аргументовано висвітлює актуальність обраної теми, необхідність проведення даного дослідження, його зв'язок з науковими програмами і планами. Вказане практичне значення отриманих даних, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження та їх впровадження.

Огляд літератури написаний з достатнім аналізом наведених джерел наукової інформації та присвячений сучасним поглядам на поєднану кардіоренальну патологію та патогенетичні механізми її прогресування, а також вплив терапії блокаторами РААС на перебіг кардіоренальної патології.

Огляд написано в дискусійному плані, виділені основні положення з вузлових питань дисертації, підкреслено невіршені завдання з даної проблеми.

Другий розділ стосується характеристики матеріалів та методів дослідження. У трьох окремих підрозділах чітко викладено застосовані методи та методики, статистичні методи проілюстровані математичними формулами. Усі застосовані методи є сучасними, здатними забезпечити реалізацію поставлених завдань, описані достатньо повно.

Третій розділ присвячено вивченню особливостей клінічного перебігу у хворих на серцеву недостатність у поєднанні з хронічною хворобою нирок. чітко визначений дизайн дослідження

У четвертому і п'ятому розділах розділах подано результати власних досліджень: визначені особливості структурно-функціонального стану серця, судин і нирок, активність ефекторів РААС, їх взаємозв'язок і оцінка впливу наявності хронічної хвороби нирок на ремоделювання органів мішеней і нейрогормональний статус у хворих на ХСН і супутню хронічну хворобу

нирок, а також особливості активації РААС і показників ремоделювання серця, судин і нирок у хворих на ХСН на тлі ХХН залежно від величини фракції викиду лівого шлуночка серця.

Розділ 6 містить дані по вивченню впливу блокаторів РААС на перебіг хронічної серцевої недостатності в поєднанні з хронічною хворобою нирок.

Результати розробки методів підвищення ефективності лікування хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутньою хронічною хворобою нирок викладені у цьому розділі.

Продемонстровано дані, які підтверджені інформативними, доступними для сприйняття і розуміння діаграмами та таблицями.

У «Обговоренні отриманих результатів» автор порівнює власні результати з такими інших дослідників, проводить полеміку, що свідчить про обізнаність з даною проблематики. Дисертантка аргументовано переконує у доцільності проведеної роботи, новизні отриманих даних та необхідності їх практичного застосування надалі. Застосування запропонованих технологій лікування дало змогу автору розробити та запропонувати алгоритм індивідуалізації лікування блокаторами РААС хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою та «середньою» ФВ ЛШ та супутньою ХХН: пієлонефритом.

Дисертантка чітко визначає найбільш суттєві результати проведеного дослідження, порівнює їх з результатами інших досліджень та визначає пріоритетні напрямки подальших можливих досліджень.

Дисертація написана грамотно, державною мовою. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Кравцової Вікторії Ігорівни виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Більченко О.В.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, у якій на основі проведених автором досліджень розв'язана актуальна проблема сучасної клініки внутрішньої медицини – на основі комплексного вивчення взаємозв'язків між клінічними особливостями коморбідної патології (хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби

нирок: пієлонефриту), з'ясування провідних патогенетичних ланок, зокрема активації РААС, ремоделювання серця і нирок вдосконалена медикаментозна корекція поєданого перебігу ХСН і ХХН: пієлонефриту та розроблений алгоритм індивідуалізованої терапії.

Теоретично та практично обгрунтовано доцільність комплексного обстеження пацієнтів з коморбідною патологією, включаючи оцінку стану РААС, структурно-функціональних змін серцево-судинної системи та нирок.

Таким чином, дисертація Кравцової В.І. містить ряд положень, висвітлених автором у межах розробленої нею концепції та формулювання висновків, які слід кваліфікувати як науково-обгрунтоване розв'язання актуальної наукової проблеми вдосконалення терапії поєданого перебігу хронічної серцевої недостатності і хронічної хвороби нирок: пієлонефриту, що є суттєвим внеском у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Основні положення дисертації та автореферату є ідентичними.

Сім висновків підсумовують результати проведеної роботи, відповідають пунктам поставлених завдань. Дисертанткою запропоновано 3 практичних рекомендації. Список використаних джерел, переважно зарубіжних, побудований із сучасних праць.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Аналіз поданої дисертаційної роботи виявив, що дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень, обгрунтованістю вибору груп спостереження та порівняння, сучасними методами дослідження, що дозволило отримати дані, вірогідність яких доведена статистичним аналізом отриманих показників, розв'язанням поставлених дисертантом завдань, з яких автор роботи зробила кінцеві висновки, що підкреслюють усі основні положення.

У процесі вивчення роботи принципових недоліків не виявлено. Є окремі зауваження, які не зменшують науково-практичного значення роботи. Зокрема, це наступні:

1. По тексту зустрічаються окремі граматичні помилки.

2. Дизайн дослідження було б доцільно розмістити не у додатку, а по тексту роботи (у розділі «Матеріали та методи дослідження»)

3. У змісті не вказані підрозділи огляду літератури.

4. У проведеному дослідженні була група хворих з хронічною хворобою нирок 3А ст., практично це хворі з хронічною нирковою недостатністю, було б доцільнішим цих хворих виділити у окрему групу.

Вказані зауваження не принципові і не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді автора дослідження на наступні питання:

1. Які були причини розвитку ХСН (кардіоміопатії, артеріальна гіпертензія, вади серця) крім ІХС та чи були у пацієнтів з ІХС крім дисліпідемії клінічні прояви ІХС – стенокардія, вогнищевий і дифузний кардіосклероз, порушення серцевого ритму?

2. Чому розвиток хронічного пієлонефриту у хворих з ХСН супроводжувався зниженням систолічної функції лівого шлуночка серця, погіршенням умов діастолічного наповнення шлуночків серця (стор.99)? Який імовірний механізм вказаних змін?

3. Чим керувались у виборі спіраприлу та кандесартану? Які механізми кардіо- і нефропротекторного впливу інгібіторів АПФ і сартанів у хворих з ІХС – через зниження АТ, чи є і інші механізми?

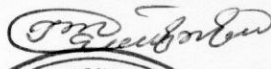
Висновок відповідності дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Кравцової Зікторії Ігорівни на тему: *«Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну хворобу нирок під впливом терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи»*, що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, у якій на підставі проведених дисертантом досліджень встановлені нові наукові факти, що мають пріоритетне наукове і практичне значення.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обгрунтовані положення, які у сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – підвищення ефективності лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю в умовах її коморбідного перебігу з хронічною хворобою нирок: пієлонефритом.

Дисертація оформлена відповідно до стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є хронічна серцева недостатність та хронічна хвороба нирок.

Висновок. Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній обсяг досліджень з використанням статистичних критеріїв, що дозволило зробити об'єктивні висновки, щодо наукової новизни, практичної значущості основних положень і висновків, перспектив та переваг подальшого впровадження одержаних результатів рецензована дисертаційна робота *«Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну хворобу нирок під впливом терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи»*, повністю відповідає вимогам п.п. 9,11 і 12.2 «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 – **Кравцова Вікторія Ігорівна** заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
з професійними хворобами
Української медичної стоматологічної академії
доктор мед.наук, професор

 І.П. Катеренчук

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича
З А С В І Д Ч У Ю
Учений секретар
Української медичної стоматологічної академії
кандидат біологічних наук, доцент



В.Л. Філатова