

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента

Риндіної Наталії Геннадіївни

на дисертаційну роботу Кравцової Вікторії Ігорівни

«Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну хворобу нирок під впливом терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи»,

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 обраної теми дисертації

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається медичною й соціально-економічною проблемою в усьому світі внаслідок поширеності у популяції, яка сягає 10 % у осіб старше 70 років. Згідно результатів досліджень, хронічна хвороба нирок (ХХН) є частим супутником ХСН. ХСН та ХХН як складові кардіоренального синдрому істотним чином обтяжують перебіг один одного. Визначено, що комбінація ХСН та ХХН достовірно асоціюється із зростанням випадків серцево-судинних катастроф, а ступінь активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) впливає на перебіг поєднаної кардіоренальної патології та структурно-функціональний стан серця, судин та нирок.

На сучасному етапі провідне місце у лікуванні ХСН займають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), ефективність яких доведена у великих клінічних дослідженнях (CHARM, CHARM-Preserve). Дискутабельним залишається питання застосування препаратів прямих інгібіторів реніну, а саме аліскірену, у хворих з ХСН зі збереженою або зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за наявності супутньої ХХН, обумовленої хронічним піелонефритом. Крім того, мало вивченими є механізми розвитку, прогресування ХСН, а також розробка

диференційованих підходів до лікування ХСН у поєднанні з ХХН за умов зниження швидкості клубочкової фільтрації менше, ніж 90 мл/хв/1,73 м², що в більшості клінічних досліджень розглядається як критерій виключення.

Дана область медичних досліджень є перспективною і актуальною, оскільки отримані дані досить суперечливі і вимагають подальшого вивчення із здобуттям нових достовірних фактів, які можуть лягти в основу диференційованих терапевтичних стратегій у хворих з кардіоренальною патологією.

У зв'язку з вищевикладеним метою представленої роботи є – підвищення ефективності лікування хворих з різними варіантами ХСН і ХХН, обумовленої хронічним пієлонефритом, на основі вивчення впливу різнорівневої блокади РААС на клінічний перебіг і прогноз ХСН, структурно-функціональний стан серця, судин, нирок і вміст у крові ефektorів РААС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології та загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні та нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворого з сумісною патологією» (№ держреєстрації 0111U003579). Здобувач є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Кравцової В.І. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертанткою проведено обстеження 151 хворого, які були розподілені на 3 групи: група спостереження — 109 хворих з ХСН II–III функціонального класу (ФК) із супутньою ХХН 1–3а стадії, група порівняння — 20 хворих з ХСН II ФК без супутньої ХХН, група контролю — 22 здорові особи.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор

використала наступні методи досліджень: клініко-анамнестичні – для оцінки особливостей клінічного перебігу ХСН за наявності ХХН, функціональні - ехокардіографія для визначення структурно-функціонального стану міокарду, оцінки контрактильної здатності міокарду лівого шлуночка і його діастолічної дисфункції; ультразвукове дослідження нирок для оцінки стану чашково-мискового комплексу, ультрасонографічне дослідження плечової артерії для дослідження ендотеліальної вазодилатації; лабораторні; а також статистичні методи.

Крім традиційних, протокольних методів обстеження, автором використано низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення вмісту у сироватці крові ефektorів РААС реніну та альдостерону.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно до сучасних вимог з використанням параметричного та непараметричного аналізу відповідно до результатів перевірки порівнювальних сукупностей на нормальність розподілу, коефіцієнта Пірсона, процедури за Вальдом.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності лікарів-терапевтів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнтів даної когорти.

Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації.

Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині, впроваджені у діагностично-лікувальний процес Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені

проф. О.І. Мещанінова, КЗОЗ «Харківська міська поліклініка №20», що підтверджено актами впровадження, а також у педагогічний процес кафедри терапії, нефрології, загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено наукові дані про додаткові негативні впливи супутньої хронічної хвороби нирок на клінічний перебіг ХСН, а саме, збільшення медіан показників альдостерону сироватки крові на 20,9 %, альбумінурії на 107,20 %, середнього тиску в легеневій артерії на 10,2 % та зменшення медіани показника фракції викиду лівого шлуночка на 13,6 %.

Встановлено, що для хворих з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за наявності ХХН порівняно зі збереженою фракцією викиду характерно зростання ступеня тяжкості діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця за рахунок збільшення кількості випадків псевдонормалізації, яка діагностована у $\frac{1}{3}$ хворих, а також вірогідне збільшення кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного розмірів, індексу маси міокарда, добової альбумінурії, вмісту в крові альдостерону і зниження ступеня ендотелій-залежної вазодилатації.

Розроблено алгоритм індивідуалізації лікування та запропоновані критерії для оптимального вибору патогенетичної терапії хворих з ХСН зі збереженою і «середньою» фракцією викиду лівого шлуночка серця з супутньою ХХН з урахуванням статі та віку хворих, показників ехокардіографії (кінцево-діастолічного розміру, індексу маси міокарда), рівнів альдостерону та реніну сироватки крові, наявності ішемічної хвороби серця, обумовленої дисліпідемією змішаного типу, артеріальної гіпертензії 1–2 ступеня та II ФК ХСН.

Продемонстровано переваги монотерапії прямим інгібітором реніну аліскіреном порівняно з використанням ІАПФ спірапрілу й АРА II кандесартану внаслідок його більш виражених ефектів на кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, індекс маси міокарда, ступінь ендотелій-залежної вазодилатації плечових артерій і рівні в крові реніну та альдостерону у

хворих з ХСН зі збереженою і «середньою» фракцією викиду лівого шлуночка серця в поєднанні з ХХН.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб лікування хворих хронічною серцевою недостатністю на тлі хронічної хвороби нирок» №91649 від 10.07.2014.

Структура та об'єм дисертації.

Дисертаційна робота Кравцової В.І. виконана згідно з загальноприйнятим планом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень та аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 120 наукових публікацій, переважно англомовних - 100. Дисертацію ілюстровано 60 таблицями та 11 рисунками.

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

В огляді літератури аналізуються сучасні уявлення щодо патогенетичних парадигм прогресування кардіоренальної патології; наведено сучасні терапевтичні стратегії лікування хворих з коморбідною патологією.

У розділі «Матеріали та методи» подано детальну клінічну характеристику хворих, протокол їх клініко-інструментального обстеження, що відповідає українським та європейським рекомендаціям.

В розділах власних спостережень (розділи 3-7) дисертанткою, на фактичному матеріалі проаналізовано особливості клінічного перебігу ХСН в поєднанні з ХХН; наведено особливості структурно-функціонального стану серця, судин і нирок, активності ефекторів РААС, їх взаємозв'язків і проведена оцінка впливу наявності ХХН на ремоделювання органів-мішеней і нейрогуморальний статус у хворих з ХСН залежно від величини фракції викиду лівого шлуночка серця. Крім того, продемонстровано ефекти блокаторів РААС на різних рівнях на перебіг ХСН у поєднанні з ХХН з наступною персоніфікацією терапевтичних стратегій.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Висновки та практичні рекомендації оформлені правильно, відображають основні і найбільш значимі результати дослідження, відповідають завданням і меті дослідження.

Дисертація написана грамотно, гарною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Кравцової В.І. виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (науковий керівник - д.мед.н., проф. Більченко Олександр Вікторович) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень проаналізовано ефективність терапії ХСН у поєднанні з ХХН під впливом різнорівневої блокади РААС; теоретично і практично обґрунтована доцільність використання алгоритму оцінки ефективності лікування хворих з ХСН за коморбідності ХХН залежно від величини фракції викиду лівого шлуночка серця з використанням рівнів ефекторів РААС й клініко-інструментальних параметрів.

Таким чином, дисертація Кравцової В.І. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку підвищення ефективності лікування хворих з різними варіантами ХСН та ХХН, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (4 — у моноавторстві, 1 стаття в закордонному фаховому журналі, який входить до

міжнародної науко-метричної бази Scopus), отримано 1 патент України на корисну модель, 6 тез у збірниках наукових робіт, матеріалах наукових конференцій, конгресів.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Практичне значення роботи.

З метою підвищення якості оцінки ефективності лікування хворих з ХСН із збереженою та «середньою» фракцією викиду лівого шлуночка в поєднанні з ХХН обґрунтовано доцільність визначення рівнів ефektorів РААС, підвищення яких асоціюється з погіршенням функціонального стану органів-мішеней.

У хворих з ХСН із збереженою та «середньою» фракцією викиду лівого шлуночка в поєднанні з ХХН визначення активності реніну й альдостерону сироватки крові дозволяє зробити оптимальний вибір блокатора РААС, що дає змогу досягати найбільш виражених позитивних зрушень показників структурно-функціонального стану серця, судин, нирок і максимальної блокади РААС.

Запропонований алгоритм використання значень рівня альдостерону в крові для оптимізації лікування та прогнозування його ефективності у хворих з ХСН при супутній ХХН дає змогу лікарям-терапевтам, лікарям загальної практики - сімейної медицини дотримуватися оптимального вибору терапії з урахуванням установленого її максимального впливу на активність РААС, функціональний стан ендотелію, серця, нирок.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Отже, аналіз представленої дисертації виявив, що дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень; обґрунтованість вибору груп спостереження та порівняння; сучасні біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дозволили отримати дані, вірогідність яких доведена достатнім статистичним аналізом отриманих показників; вирішені поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробила завершені висновки, що підкреслюють всі її основні положення.

У процесі вивчення роботи принципових недоліків не виявлено. У розділі «Матеріали та методи» занадто детально описано методику імуноферментних досліджень. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження. Треба відмітити, що деякі таблиць перевантажені даними, досить громіздкі, що ускладнює сприйняття. Утім це зауваження не зменшує науково-практичне значення роботи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Як Ви можете пояснити вибір саме спіраприлу для вивчення ефективності ІАПФ при лікуванні хворих з ХСН у поєднанні з ХХН?
2. Чи проводились багатоцентрові дослідження з приводу вивчення терапевтичної ефективності аліскірена у хворих кардіоренальною патологією?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кравцової Вікторії Ігорівни на тему: «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну хворобу нирок під впливом терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою науковою працею, у якій вивчено вплив різнорівневої блокади РААС на клінічний перебіг ХСН у поєднанні з ХХН та обґрунтовано персоніфіковані терапевтичні схеми для лікування хворих з кардіоренальною патологією.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуального медичного питання – визначення ролі ефекторів РААС в прогнозуванні ефективності лікування ХСН у поєднанні з ХХН. Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є ХСН та ХХН.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби, вимогам пункту 11 про «Порядок присудження наукових ступенів...», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 та 19 серпня 2015 року №656, а її автор Кравцова Вікторія Ігорівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
професор кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології
імені академіка Л.Т. Малої
Харківського національного
медичного університету МОЗ України,
доктор мед.наук, доцент



Ж

Н.Г. Риндіна