

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України Опаріна Олексія Анатолійовича на дисертаційну роботу Лазіді Катерини Леонідівни на тему: «Оптимізація прогнозування перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з ожирінням на підставі вивчення гіпонатріємії та натрійуретичного пептиду» подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертаційної роботи

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою. За 15 років число госпіталізацій з ХСН потроїлося, а за 40 років збільшилося в 6 разів, п'ятирічна виживаність хворих з ХСН є нижчою за 50,0%, причому до половини всіх смертей доводиться вже на перший рік захворювання.

На сьогоднішній день спостерігається тенденція не тільки до збільшення ожиріння, але і до розвитку даної патології у більш молодому віці. За останніми оцінками ВООЗ, надмірною вагою в сучасному світі страждають приблизно 1,5 мільярда дорослих людей і ще 350 млн схильні до ожиріння. Всього ожирінням страждає близько 15% населення України. Таким чином, ця проблема в Україні є актуальною та потребує додаткового вивчення.

Підвищена секреція натрійуретичного пептиду при ХСН пов'язана з розтягуванням кардіоміоцитів. Проте, рівень NTproBNP розкриває не всі патогенетичні аспекти ХСН, що актуалізує пошук нових біомаркерів, які володіють як додатковим, так і самостійним прогностичним значенням.

На сьогоднішній день відомо, що гіпонатріємія є поширеним явищем серед пацієнтів із систолічною СН, її частота сягає 20,0% серед хворих, які госпіталізовані з декомпенсованою серцевою недостатністю. Вважається, що гіпонатріємія спричиняє прямий вплив на скорочувальну здатність міокарда та є предиктором короткострокової та довгострокової смертності пацієнтів. У той же час, є мало даних відносно значення гіпонатріємії при ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЗФВЛШ). Все наведене вище обумовлює актуальність запропонованого дослідження.

Зв'язок теми дисертації з планом наукових робіт

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» і є фрагментом фундаментальної теми відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням

генетичного, імунно-запального, гормонального статусу та супутньої патології» (№ держреєстрації НДР № 0116U003038). Автор дисертаційної роботи є співвиконавцем зазначеної НДР.

Наукова новизна

Науковою новизною дисертаційного дослідження є те, що у вітчизняній клініці внутрішньої медицини проведено тривале проспективне дослідження, присвячене оптимізації прогнозування перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з ожирінням на підставі вивчення гіпонатріємії та натрійуретичного пептиду, встановлено поширеність гіпонатріємії у хворих з ХСН зі ЗФВЛШ. Супутніми станами, вірогідно асоційованими з гіпонатріємією є фібриляція передсердь, цукровий діабет, виразкова хвороба та хронічний гастрит, несприятливими подіями – гострий коронарний ($p < 0,05$) та кардіоренальний синдром.

Встановлено, що у пацієнтів з ХСН зі ЗФВЛШ та гіпонатріємією має значення абдомінальний тип ожиріння, який супроводжується збільшенням вмісту вільного альдостерону.

При ретроспективному дослідженні встановлено прогностичну роль гіпонатріємії у пацієнтів з ХСН зі ЗФВЛШ, вірогідний додатковий ризик важкої гіпонатріємії встановлено при ожирінні ($p < 0,05$), гіпертонічній хворобі, цукровому діабеті 2 типу.

При дослідженні прогностичної ролі гіпонатріємії у пацієнтів з ХСН та ЗФВЛШ в ретроспективному дослідженні, встановлено збільшення ризику серцево-судинної смертності з 19,0 до 45,0% при рівні Na^+ в межах 115,0-125,0 ммоль/л.

Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у впровадженні в практику охорони здоров'я нових знань щодо прогностичної ролі гіпонатріємії у пацієнтів з ХСН зі ЗФВЛШ на фоні супутнього ожиріння, поширеність гіпонатріємії, та взаємозв'язок гіпонатріємії з рівнем NTproBNP і альдостерону, що дає можливість практикуючим лікарям підвищити ефективність прогнозування перебігу та вторинної профілактики зазначеної коморбідної патології.

Визначення рівня іонів натрія, калія, альдостерону та NTproBNP у хворих з ХСН зі ЗФВЛШ та ожирінням дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров'я оцінювати та своєчасно виявляти порушення та призначати відповідні індивідуальні рекомендації щодо корекції виявлених порушень.

Результати роботи можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів терапевтичного, кардіологічного відділень та лікарями загальної практики – сімейної медицини.

Результати роботи впроваджено в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: клініко-діагностичного терапевтичного відділення ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» м. Харків, КУОЗ «Богодухівська центральна районна лікарня» м. Богодухів, «Закарпатський обласний клінічний кардіодиспансер» м. Ужгород, КП «Близнюківська центральна районна лікарня» смт. Близнюки, КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, «Хмельницький обласний кардіологічний диспансер» м. Хмельницький, що підтверджено актами впроваджень.

Оцінка змісту та побудови дисертації

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 264 сторінках комп'ютерного тексту. Складається із анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, розділу, в якому висвітлено об'єкт та методи дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 232 наукових праць, з них 214 публікацій іноземних авторів та 18 робіт авторів України та країн СНД. В роботі представлено 129 рисунків та 80 таблиць.

У вступі викладено актуальність теми дисертації, переконливо обґрунтовано доцільність проведення дослідження, чітко сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, наукову новизну та практичну значимість результатів, методичні підходи для виконання досліджень, описано особистий внесок здобувача, апробацію та впровадження у практику результатів дослідження, доповіді та публікації по дисертації.

В огляді літератури викладені сучасні уявлення про механізми розвитку, особливості перебігу за поєднаного перебігу хронічної серцевої недостатності та ожиріння при збереженій фракції викиду лівого шлуночка, проаналізовано фактори ризику, особливості лікувальної корекції за коморбідного перебігу хронічної серцевої недостатності та ожиріння. Розглянуто прогностичну роль гіпонатріємії в патогенезі, клінічних проявах, особливостях перебігу хронічної серцевої недостатності за даними літератури.

Також здобувачем висвітлені в огляді дискусійні питання на основі вивчення доступних джерел, описані переваги і недоліки попередніх досліджень за цією темою, в кінці кожного підрозділу висвітлено необхідність подальшого вивчення даної проблеми, акцентовано увагу на нез'ясованих питаннях даної коморбідної патології.

У розділі «Матеріали та методи» висвітлені клінічна характеристика хворих, застосовані автором клінічні, функціональні, інструментальні, статистико-аналітичні методи. Наведено дизайн дослідження, клінічну характеристику обстежених хворих проспективної та ретроспективної груп. Ретельно проаналізовані методи медичної статистики.

Всі розділи власних досліджень (5 підрозділів) викладені за суттю

детально, показники всебічно аналізуються, виявлені порушення чітко викладені.

Підрозділ 3.1. присвячений вивченню поширеності та факторів, асоційованих з гіпонатріємією у хворих з ХСН та ЗФВЛШ при ожирінні.

Встановлено, що поширеність гіпонатріємії у хворих з ХСН становить 33,5%. Немодифікуємыми факторами, асоційованими з гіпонатріємією у хворих з ХСН є жіноча стать, вік більше 65 років, модифікуємыми - наявність надлишкової ваги та ожиріння - при нижчому рівні натрію верифіковано більшу вагу пацієнта, більший ІМТ, окружність талії та співвідношення розміру талії/стегна. Серед супутніх станів, асоційованих з гіпонатріємією були гіпертонічна хвороба (71,4%), фібриляція передсердь (18,4%), цукровий діабет (24,5%), анемічний синдром (40,8%), виразкова хвороба та хронічний гастрит (53,0%).

Несприятливими подіями, асоційованими з гіпонатріємією при проспективному спостереженні, були гострий коронарний та кардіоренальний синдроми ($p < 0,05$).

Встановлено, що вміст NTproBNP у хворих з ХСН не був пов'язаний з наявністю іонних порушень, в тому числі гіпонатріємії, проте рівень альдостерону був найвищим ($p < 0,05$) у пацієнтів з гіпонатріємією.

Підрозділ 3.2. присвячений дослідженню клініко-лабораторних особливостей, структурно-функціональних параметрів та рівня NTproBNP у хворих з ХСН зі ЗФВЛШ при ожирінні.

Встановлено, що частота розвитку хронічної хвороби нирок збільшується з 0,5 до 4,71 випадків (в 9,42 раз) на 100,0 випадків ХСН при ожирінні в порівнянні з нормальною масою тіла. У хворих з ХСН та надмірною вагою, а також ХСН та ожирінням порівняно з групами хворих, які мають нормальну вагу, встановлено нижчі значення NTproBNP – $232,3 \pm 61,7$ пмоль/мл (ІМТ більше 30), $180,9 \pm 48,6$ пмоль/мл (ІМТ 25-30) проти $396,9 \pm 66,4$ пмоль/мл в групі пацієнтів з нормальною вагою тіла ($p < 0,05$).

Підрозділ 3.3. присвячений вивченню ролі альдостерону та NTproBNP в прогресуванні гіпонатріємії, зв'язок з лабораторними та кардіогемодинамічними показниками у хворих з ХСН та ЗФВЛШ при ожирінні.

Верифіковано суттєве клінічне значення NTproBNP в клінічному перебізі серцевої недостатності при ЗФВЛШ та супутньому ожирінні. Встановлено зниження швидкості клубочкової фільтрації та анемічний синдром при підвищенні синтезу NTproBNP, що підтверджується як абсолютними значеннями, так і регресійним аналізом. Встановлену залежність між NTproBNP та показниками гемодинаміки для пацієнтів з ХСН при супутньому ожирінні.

При вивченні тривимірної залежності між рівнем натріємії, альдостероном та NTproBNP було представлено тривимірну регресійну модель.

Підрозділ 3.4. присвячений вивченню основних предикторів розвитку важкої гіпонатріємії для стратифікації розвитку ускладнень у пацієнтів з ХСН зі ЗФВЛШ. Доведено, що частота призначення гідрохлортіазиду у хворих з гіпонатріємією була суттєво більшою - приріст абсолютного ризику становив

28,0%. При оцінці спектру петльових діуретиків, встановлено, що частота призначення фуросеміду при розвитку гіпонатріємії була більшою, порівняно з торасемідом, встановлено підвищення ризику на 27,0%.

Підрозділ 3.5. присвячений ретроспективному аналізу прогностичної ролі гіпонатріємії у хворих з хронічною серцевою недостатністю та ожирінням.

За аналізу причин декомпенсації серцевої недостатності було встановлено, що за наявності ожиріння частота декомпенсації ХСН була вищою ($p < 0,05$), щодо серцево-судинної смертності вірогідний показник виявлений за наявності абдомінального ожиріння ($p < 0,05$).

Ризик серцево-судинної смертності при ХСН з рівнем натрію менше 135 ммоль/л зростав з 19,0 до 45,0%, в величину «точки відсікання» для прогнозування серцево-судинної смертності внаслідок декомпенсації ХСН був вміст Na^+ в межах 115,0-125,0 ммоль/л.

В групі пацієнтів, де зареєстровані випадки серцево-судинної смертності, відмічено більш низькі показники загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також більш високий рівень ЛПВЩ. У пацієнтів з важкою декомпенсацією ХСН було встановлено нижчий рівень гемоглобіну та гематокриту. Абсолютний ризик прогресування серцевої недостатності при рівні гемоглобіну до 120 г/л склав 48,0% супроти 16,0% хворих з нормальним рівнем гемоглобіну.

При ретроспективному дослідженні, ризик асоціації серцево-судинної смертності зі зниженням ШКФ становив - 54,0%, а серед клінічних показників вірогідну різницю щодо ШКФ отримано з віком хворих та індексом маси тіла. Встановлено більшу частоту хворих з гіпонатріємією та зниженою ШКФ - частота асоціації гіпонатріємії та зниженої ШКФ становила 36,0% проти 24,0% з нормальною ШКФ.

Висновки та практичні рекомендації є логічними, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. **Список використаних джерел** містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, опублікованих переважно в останні роки. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 7 статей, 4 із яких опубліковані у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 3 статті – за кордоном у журналах, представлених у міжнародних наукометричних базах. Опубліковано також 12 тез в матеріалах науково-практичних конференцій, наукових конгресів. Отримано патент на корисну модель.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації

Автореферат дисертаційної роботи Лазіди Катерини Леонідівни повністю відповідає вимогам МОН України щодо оформлення автореферетів дисертації на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук. Автореферат відображує основні положення дисертації та повністю відповідає її змісту.

Таким чином, дисертаційна робота та автореферат дисертації Лазіди К.Л. за змістом, логікою побудови основних розділів, а також за оформленням відповідає вимогам ДАК України, викладеним в «Основних вимогах дисертації і авторефератах дисертації».

Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту

Дисертаційна робота Лазіди К.Л. повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Дискусійні положення та зауваження

Рекомендовано доповнити список літературних джерел, приділивши увагу вітчизняним авторам. Також було б зручніше об'єднати деякі таблиці, щоб зменшити їх кількість у тексті. Виявлені недоліки відносяться в основному до оформлення дисертаційної роботи, вони не впливають на наукову цінність та практичну значущість дослідження та позитивну оцінку роботи в цілому.

В плані дискусії бажано отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи залежав рівень NTproBNP у пацієнтів з ХСН від ожиріння та як він був пов'язаний з гіпонатріємією?
2. Які клініко-лабораторні показники пацієнтів з ХСН найчастіше асоціювались з гіпонатріємією за даними вашого дослідження?

Висновок

Дисертаційна робота Лазіді Катерини Леонідівни «Оптимізація прогнозування перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з ожирінням на підставі вивчення гіпонатріємії та натрійуретичного пептиду», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, виконаною на високому методологічному рівні.

Робота містить нові обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують актуальне завдання внутрішньої медицини – прогнозування перебігу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих з ожирінням на підставі вивчення рівня натріємії та вмісту натрійуретичного пептиду.

Вважаю, що висока актуальність обраної теми дослідження, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи повністю відповідають вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015р., а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри терапії,
клінічної фармакології
та ревматології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д. мед. н., професор



О.А. Опарін