

ВІДГУК

офіційного опонента, заслуженого діяча науки і техніки України, професора кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім.

М.І. Пирогова МОЗ України, доктора медичних наук, професора Денесюка

Віталія Івановича

на дисертаційну роботу Мануші Юлії Іванівни

«Особливості системного запалення при ішемічній хворобі серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та методи їх лікування», 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. За даними ВООЗ, ішемічна хвороба серця (ІХС) вже багато років поспіль займає першу позицію у списку основних 10 причин смертності у світі. Смертність від ІХС серед осіб працездатного віку складає 28,3 %. З 2004 року захворюваність на серцево-судинні захворювання в Україні збільшилася вдвічі, поширеність — майже втричі. У той же час, продовжує зростати захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). НАЖХП - це стадійний процес, що включає доброякісну жирову інфільтрацію печінки з подальшим розвитком стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми або цирозу печінки

Актуальність проблеми полягає у потенціюванні НАЖХП швидкопрогресуючого перебігу ІХС та збільшенні ризику виникнення гострих коронарних подій у хворих на ІХС, що вимагає детального вивчення патогенетичних механізмів розвитку ІХС в умовах НАЖХП та пошуку нових ефективних методів діагностики й лікування. Визнання провідної ролі хронічного системного запалення (ХСЗ) у патогенезі коморбідної патології обґрунтовує доцільність наукового пошуку у цьому напрямку.

Таким чином, дослідження клініко-патогенетичних аспектів перебігу ІХС у поєднанні з НАЖХП із метою пошуку ефективних засобів покращення якості життя хворих та прогнозу захворювань є актуальним та своєчасним.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертація написана українською мовою, побудована за стандартним принципом. Робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел — усього 162: 95 — кирилицею та 67 — латиницею. Роботу проілюстровано 26 таблицями, 18 рисунками.

У вступі аргументовано актуальність дослідження, чітко сформульовано мету, визначено завдання, які відображають основні напрямки роботи. Викладено наукову новизну і практичне спрямування роботи, зазначено особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження і впровадження у практику охорони здоров'я та навчальний процес, зазначена повнота викладення результатів в опублікованих працях.

У огляді літератури детально і послідовно представлені сучасні уявлення про етіологію та патогенез ІХС та НАЖХП, роль хронічного системного запалення у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин, зазначені етіопатогенетичні аспекти НАЖХП та ймовірні механізми впливу на рівень системного запалення у організмі як фактор прогресування атеросклерозу — морфологічної основи ІХС. Проведено аналітичний огляд лікувального засобу з антиоксидантними та цитопротекторними властивостями щодо можливості і ефективності його застосування при ІХС в умовах поєднання з НАЖХП. Обґрунтовано доцільність використання поліфенолу кверцетину при ІХС та НАЖХП за рахунок наявності протизапальної активності та інших корисних загально-біологічних ефектів. Наприкінці кожного підрозділу автор зазначає відкриті питання у рамках досліджуваної тематики.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» автор наводить докладну клініко-демографічну характеристику хворих, які були залучені до дослідження, дизайн дослідження, методики інструментальних, функціональних та лабораторних методів, які використані у роботі. Методи досліджень є сучасними, доказовими і відповідають поставленим завданням.

Розділи 3-5 — результати власних досліджень — присвячені вивченню показників системного запалення, запальної активації ендотелію, дисліпідемії, кардіогемодинаміки та швидкості кровотоку у венах печінки. Автор визначає взаємозв'язки показників системного запалення, ліпідного спектру крові, кардіогемодинаміки, швидкості кровотоку у венах печінки та показника з антиоксидантним потенціалом у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП, переконливо доводить значущість ХСЗ у формуванні ендотеліальної дисфункції, міокардіального ураження та ушкодженні печінки. Автор обґрунтовує доцільність застосування бетаргіну та кверцетину при ІХС з метою корекції рівня ХСЗ за динамікою біохімічних, імунологічних, функціональних показників, маркерами стану ендотелію судин, рівнем експресії ядерного фактору каппа В (NF- κ B), проводить порівняння ефективності бетаргіну та комбінації бетаргіну з кверцетином. Автор доводить ефективність бетаргіну при ІХС в умовах поєднання з НАЖХП щодо корекції рівня ХСЗ, стану ендотелію судин, функціонального стану печінки та серця. Здобувач доводить, що одним з механізмів дії бетаргіну при ІХС в умовах НАЖХП є блокада NF- κ B — головного транскрипційного фактору, що активує прозапальні каскади у клітинах.

У розділ 6 — «Узагальнення результатів дослідження» — автор наводить глибокий аналіз отриманих даних, базуючись на сучасних доказових наукових джерелах. Автор послідовно обґрунтовує отримані результати, зіставляючи з даними інших дослідників, проводить порівняльний аналіз. Розділ містить схеми, створені автором, які допомагають узагальнити та систематизувати результати, висвітлити механізми хронічного системного запалення та наслідки їхньої активації.

Висновки містять основні наукові здобутки дисертаційної роботи, відповідають поставленим завданням, написані змістовно, розкривають сутність роботи.

Дисертація викладена українською мовою, грамотно написано, матеріал сприймається достатньо легко за рахунок стилю та структурної організації матеріалу. Текст ілюстровано схемами, таблицями, малюнками, які є доречними, наочними і підвищують інформативність роботи.

Дисертаційна робота є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначене патогенетичне значення хронічного системного запалення при ІХС у поєднанні з НАЖХП. Удосконалено діагностичні підходи та лікувальні напрямки при ІХС в умовах НАЖХП крізь призму хронічного системного запалення. Встановлені взаємозв'язки патогенетичних факторів атерогенезу, визначені предиктори порушення кардіогемодинаміки та функціонування печінки. Визначені та обґрунтовані напрямки комплексної терапії ІХС та НАЖХП з урахуванням запального компонента та ендотеліальної дисфункції. Встановлено доцільність застосування бетаргіну та кверцетину при ІХС у поєднанні з НАЖХП як засобів з протизапальною активністю, проведено диференційний аналіз ефективності зазначених засобів, обґрунтовано переваги застосування і доцільність застосування у хворих на ІХС на тлі НАЖХП, що дозволяє розширити арсенал лікувальних засобів в умовах даної коморбідної патології, покращити і стабілізувати результат лікування та підвищити якість життя хворих.

Таким чином, дисертація Мануші Ю.І. містить положення, висвітлені автором у рамках розробленої нею концепції, які слід кваліфікувати як теоретичне обґрунтування та вирішення актуального питання сучасної медицини — оптимізації діагностики і лікування хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП, що є вагомим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів. Виявлено, що у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП за вмістом у крові прозапального цитокіну – фактору некрозу пухлини α , реактанту гострої фази та фактору коагуляції – фібриногену та за експресією гену mRNA ІкВ α ядерного фактора каппа В рівень хронічного системного запалення вірогідно вищий, ніж у хворих на стабільну ІХС.

Уперше застосовано комбінацію молекулярних маркерів CD32+ CD40+ для оцінки запальної активації ендотелію у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП та виявлено підвищення кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32+ CD40+ в умовах даної коморбідної патології.

Виявлено збільшення швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах у хворих на стабільну ІХС в поєднанні з НАЖХП й встановлено взаємозв'язок цих показників із рівнем маркера запальної активації ендотелію – ЦЕМ CD32+ CD40+, що демонструє роль показника ЦЕМ CD32+ CD40+ як діагностичного маркера ендотеліальної дисфункції судин.

Установлено взаємозв'язок показників діастолічної дисфункції лівого шлуночку у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП зі збільшенням у крові рівня TNF α , що свідчить про значення хронічного системного запалення низької інтенсивності в розвитку й прогресуванні порушень функції лівого шлуночку.

Виявлено протизапальні властивості бетаргіну на тлі базової терапії у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП на основі зниження в крові рівнів інтерлейкіну 6 та фактору некрозу пухлини α , підвищення інтерлейкіну 10 та зниження експресії гену mRNA I κ B α ядерного фактора каппа В в мононуклеарах крові.

Визначено, що під час додавання комбінації бетаргіну з кверцетином до базової терапії у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП покращується функція ендотелію за рахунок зниження циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32+CD40+ та швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах.

Виявлено протизапальний ефект комбінації бетаргіну з кверцетином на тлі базової терапії у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП за рахунок зниження рівня в крові прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлини α та інтерлейкіну 6.

Визначено позитивний вплив під час додавання бетаргіну на показники систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, що говорить про його кардіопротекторні властивості шляхом зниження рівня хронічного системного запалення низької інтенсивності.

Практичне значення. Запропоновано новий спосіб визначення ендотеліальної дисфункції за підрахунком кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32+ CD40+, який дозволяє лікарям закладів практичної охорони

здоров'я суттєво підвищити рівень ранньої діагностики судинного ураження у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Доведено, що визначення швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах за допомогою ультразвукового дослідження з використанням імпульсної доплерографії у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП є маркерами запального процесу у печінці, який дозволяє лікарю гастроентерологу підвищити спосіб ранньої діагностики стеатогепатозу.

Установлення значення підвищення рівня фактора некрозу пухлин α як предиктора розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП дозволяє поліпшити ранню діагностику та прогнозувати дестабілізацію перебігу ішемічної хвороби серця.

Запропонований спосіб корекції рівня системного запалення низької інтенсивності із застосуванням бетаргіну на тлі базової терапії, що сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Розроблений спосіб корекції запальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП, шляхом додавання комбінації бетаргіну з кверцетином, надає можливість оптимізувати лікувальні підходи та попередити прогресування судинного ураження.

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 Мануші Ю.І. ґрунтуються на достатньому обсязі клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Проведено обстеження 165 осіб, серед яких 110 хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП, 25 хворих на стабільну ІХС та 30 здорових осіб. Відповідно до дизайну дослідження, учасники дослідження були розподілені на групи з метою вивчення ефективності лікувальних підходів з додаванням бетаргіну та комбінації бетаргіну з кверцетином.

Обсяг обстежень є достатнім та відповідає поставленим завданням, при виконанні роботи застосовувалися високоінформативні сучасні наукові методи

(імуноферментного аналізу — для визначення рівнів прозапальних цитокінів, проточної цитофлуометрії — для визначення циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺ та CD40⁺ полімеразної ланцюгової реакції — для визначення експресії РНК ядерного фактора транскрипції NF-κB, еходоплеркардіографія, ультразвукове дослідження печінки за стандартною методикою та інші).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням ліцензійної програми KyPlot (KyensLabInc., версія 2.0 beta 15). Методи аналізу підбрані логічно, є сучасними й відповідають вимогам щодо наукових досліджень, та є цілком прийнятними для проведення математичної обробки параметричних та непараметричних даних.

Вище зазначене свідчить, що дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення обґрунтовані й достовірні.

Практичне застосування результатів дослідження дозволить удосконалити діагностичні та лікувальні підходи щодо хворих на ІХС в умовах НАЖХП.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. Кількість та зміст друкованих робіт за темою дисертації відповідає вимогам ДАК України: опубліковано 17 наукових праць, з них 8 статей, з яких 4 — у фахових виданнях України та 4 статті у виданнях іноземних держав, 1 патент України на корисну модель, 9 тез у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження.

Результати дисертаційної роботи доповідалися на міжнародних та національних науково-практичних конференціях, конгресах, з'їздах.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи немає. Проте, поряд з позитивними сторонами дисертації, слід відмітити й ряд відносних недоліків та зауважень.

В роботі інколи зустрічаються поодинокі синтаксичні та орфографічні помилки, які не вплинули на добре оформлену дисертацію.

.....

Однак, вищезазначені зауваження не знижують наукової значущості роботи.

Загальна оцінка дисертації позитивна.

Доцільно поставити дисертантові ряд дискусійних питань:

1. Як могло впливати виникле первинне ремоделювання серця при стабільній ІХС на прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки при цій коморбідній патології?
2. Чим відрізняється ефективність комбінованої терапії бетаргіну з кварцетином від монотерапії бетаргіном при стабільній ІХС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки?
3. Назвіть показання допоміжного застосування кварцетину при монотерапії бетаргіном зі стандартним лікуванням стабільної ІХС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки і як часто її потрібно повторювати?

.....

Заклучення.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Мануші Ю.І. «Особливості системного запалення при ішемічній хворобі серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та методи їх лікування», виконана під керівництвом д.мед.н., професора К.Є. Іщейкіна, є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримано нові науково обгрунтовані результати, що вирішують важливе завдання клінічної медицини, а саме удосконалення діагностики ішемічної хвороби серця в умовах впливу на її перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки й оптимізація лікування хворих з коморбідною патологією із застосуванням бетаргіну та кварцетину на підставі вивчення процесу хронічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та їх роль у порушенні кардіогемодинаміки та швидкості кровотоку у венах печінки.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій

дисертаційна робота Мануші Ю.І. «Особливості системного запалення при ішемічній хворобі серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та методи їх лікування» відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор



В. І. Денесюк



Відсутні заперечення з боку
2.03.19р. 