

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Фадєєнко Галини Дмитрівни

на дисертаційну роботу Мануші Юлії Іванівни

на тему: «Особливості системного запалення при ішемічній хворобі серця

у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та методи

їх лікування» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.02- внутрішні хвороби

Актуальність теми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань та має небезпечні наслідки, які призводять до ускладнень та є причиною передчасної смерті. Стандартне лікування, в тому числі із залученням сучасних інвазивних технологій та біологічних препаратів нового покоління не вирішують ані проблему захворюваності, ані зростання розповсюдження та її «помолодження», ані усуває кардіоваскулярний ризик серцево-судинних подій, який складає понад 50% від всіх випадків. Тобто більша половина таких хворих знаходяться у зоні високого ризику смерті.

Атеросклеротичне ураження судин серця, що лежить в основі ІХС, відбувається в наслідок хронічного системного запалення низького ступеня активності, що обумовлено і підтримується низкою механізмів – ендотеліальною дисфункцією, порушення в системах цитокінів, ПОЛ-АОЗ, генетичних та епігенетичних чинників. Головними факторами ризику вищезазначених порушень вважають атерогенну дисліпідемію та порушення вуглеводного обміну, які частіше за все обумовлені нездоровим способом життя та харчування.

Відомо, що саме печінка приймає безпосередню участь у підтримці ліпідного і вуглеводного гомеостазу. Доведено, що існує тісний зв'язок між функціональним станом печінки та прогресуванням атеросклерозу. Саме неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається додатковим, поряд з класичними, самостійним фактором ризику серцево-судинних захворювань, зокрема, ІХС. Важливу роль печінки у процесах розвитку атеросклерозу підтверджує той факт, що в пацієнтів на НАЖХП спостерігаються більш виражені прояви атеросклерозу у порівнянні з хворими без НАЖХП. Головними механізмами підвищення серцево-судинного ризику, що індукується НАЖХП, є оксидативний стрес, субклінічне запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція та ін.

Крім того, у патогенезі НАЖХП, незалежно від її форми, в тій чи іншій мірі існує хронічне системне запалення низького ступеню активності, порушення ліпідного обміну (тригліцеридемія, накопичення тригліцеридів у гепатоцитах), активація ПОЛ і/або зниження АОЗ, ендотеліальна дисфункція (судин печінки та її синусоїдів), інсулінорезистентність.

Тобто, основні патогенетичні механізми як атеросклерозу/ІХС так і НАЖХП багато в чому є спільними і тому ці захворювання є часто коморбідними.

Саме тому дослідження механізмів, що можуть потенційно знижувати серцево-судинний ризик при захворюваннях печінки є корисним для визначення ефективного лікування і профілактики, зокрема, стенокардії, у хворих на НАЖХП.

З цієї точки зору дисертаційна робота Мануші Юлії Іванівни, метою якої є оптимізація лікування коморбідного перебігу стабільної стенокардії та НАСП і контролю ефективності лікування на підставі визначення певних чутливих маркерів – запалення - ІЛ6 і ІЛ10, ФНПа, рівень експресії інгібітору каппа В α ядерного фактору транскрипції каппа В (гену mRNA I κ B α), церулоплазміну, кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32+CD40+ має як фундаментальне так і прикладне значення.

Саме тому тема дисертаційної роботи, що присвячена підвищенню ефективності патогенетичного лікування хворих на стабільну стенокардію у поєднанні з НАСП з урахуванням функціонального стану міокарда і печінки та їх медикаментозного контролю за допомогою чутливих гематологічних маркерів є актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дослідження з планом наукових робіт

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0114U001909) та науково-дослідної роботи Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з урахуванням маси тіла» № держреєстрації 0117U005252.

Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук, проведено відбір тематичних хворих, інтерпретування отриманих результатів, написання наукових праць, упровадження результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Дана робота продовжує і доповнює дисертаційне дослідження Щербак О.В., що раніше було виконано у вищезазначеному учбовому закладі і також стосувалося удосконалення лікування коморбідних ІХС та НАЖХП, зокрема,

неалкогольного стеатогепатиту, на підставі вивчення патогенетичних ланок, що відбуваються при запаленні печінки.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Виявлено, що у хворих на стабільну стенокардію напруги у поєднанні з НАСП за вмістом у крові досліджені маркери хронічного системного запалення вірогідно вищі ніж у хворих на стабільну стенокардію без ураження печінки.

Уперше застосовано комбінацію молекулярних маркерів CD32⁺ CD40⁺ для оцінки запальної активації ендотелію у досліджуваних хворих та виявлено підвищення кількості цих речовин в умовах коморбідної патології.

Виявлено взаємозв'язки між експресією інгібітора каппа В α ядерного фактору транскрипції каппа В, показниками системного запалення низької інтенсивності (ІЛ 6, ФРП-α), швидкістю кровотоку у ворітній вені й показниками дисліпідемії у коморбідних, що пояснює роль системного запалення низької інтенсивності у атерогенезі за рахунок посилення дисліпідемії та деструктивних змін ендотелію.

Виявлено збільшення швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах у досліджених коморбідних хворих, встановлено взаємозв'язок сонографічних показників кровотоку з рівнем маркеру запальної активації ендотелію – ЦЕМ CD32⁺ і CD40⁺, що демонструє роль цього показника, як діагностичного маркера ендотеліальної дисфункції судин.

Виявлені протизапальні властивості бетаргіну на тлі базової терапії у хворих на стабільну стенокардію напруги у поєднанні з НАСП на основі змін в крові рівня цитокінів (зниження ІЛ-6 та ФНП-α, підвищення ІЛ-10) та визначено, що механізм його протизапальної дії в умовах коморбідності реалізується за рахунок впливу на експресію гену mRNA ІκВα ядерного фактора каппа В у мононуклеарах крові, що доводить властивість бетаргіну блокувати сигнальну трансдукцію за участю NF-κB.

Встановлено, що бетаргін зменшує кількість ЦЕМ CD32+ CD40+ та знижує швидкість кровотоку в печінкових венах, що підтверджує його ендотеліопротекторний ефект.

Визначено, що під час додавання комбінації бетаргіну з кверцетином до базової терапії коморбідним хворим в них покращується функція ендотелію за рахунок зниження визначених ЦЕМ та швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах.

Виявлено протизапальний ефект комбінації бетаргіну з кверцетином на тлі базової терапії за рахунок зниження рівня у крові прозапальних цитокінів та їх кардіопротекторні властивості (позитивний вплив на показники скорочувальної функції міокарду).

Наукова новизна підтверджена 1 державним патентом України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів

Результати дисертаційного дослідження дають можливість як удосконалити діагностику досліджуваного коморбідного стану та його контроль у динаміці лікування, так і оптимізувати лікувальну тактику патогенетично обґрунтованого лікування хворих на стабільну стенокардію напруги із супутнім НАСП, шляхом впливу на функціональний стан печінки.

Запропоновано новий спосіб визначення ендотеліальної дисфункції за підрахунком кількості ЦЕМ CD32+ CD40+, який дозволяє лікарю практичної медицини суттєво підвищити рівень ранньої діагностики судинного ураження у хворих.

Розроблений спосіб ранньої діагностики стеатогепатозу за визначенням швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах як маркеру наявності запального процесу у печінці, який можна здійснити за допомогою УЗД (з використанням імпульсної доплерографії).

Встановлення значення підвищення рівня ФНП- α , як предиктора розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка у зазначеній категорії хворих 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 сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на стабільну стенокардію напруги у поєднанні з НАСП.

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

Результати дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес у наступних закладах практичної охорони здоров'я: терапевтичне відділення 4-ї міської клінічної лікарні м. Полтава, Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер кардіологічне відділення, терапевтичне відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка Одеського національного медичного університету), терапевтичне відділення Центральної районної лікарні смт. Липова долина Сумської області, терапевтичне та кардіологічне відділення Центральної районної лікарні м. Ромни Сумської області.

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрі внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії м. Полтава, на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету. Впровадження підтвержені відповідними актами.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення в галузях медицини: терапії, гастроентерології, кардіології, сімейній медицині.

**Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень,
висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації**

У дисертаційній роботі здобувачем обстежено достатню кількість хворих - 165 осіб: 110 хворих на стенокардію напруги стабільну, II ФК, СН 0-I у поєднанні з НАСП, 25 осіб хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, II ФК, СН 0-I та 30 здорових осіб віком 40-69 років.

Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Наукові положення дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації, що були сформульовані здобувачем, обґрунтовані результатами досліджень. Вірогідність отриманих результатів забезпечено достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, а також сучасних методів статистичної обробки даних. Отримані результати дослідження проаналізовані здобувачем. Поставлена мета, підпорядковані їй задачі дослідження, сучасні високоінформативні методи обстеження хворих, достеменні методи аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Матеріал дисертаційної роботи викладений чітко, логічно за структурою і змістом.

Результати дисертаційної роботи були представлені здобувачем на наукових з'їздах, конгресах, конференціях та симпозіумах, впроваджені у практику закладів охорони здоров'я, науково-дослідних установ, у навчальний процес закладів медичної освіти.

Вірогідність отриманих результатів, логічність висновків і практичних рекомендацій дозволяють стверджувати обґрунтованість наукових положень, сформульованих у дисертації.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено у відповідності до сучасних вимог ДАК України. Дисертаційна робота викладена сучасною літературною українською мовою.

У вступі наведена актуальність обраного наукового напрямку, обґрунтована доцільність проведення дослідження, зазначений зв'язок з науковими темами і програмами, сформульована мета та завдання, визначена наукова новизна та практична значущість, визначений особистий внесок.

Розділ 1 – присвячений огляду літератури містить аналіз сучасних даних щодо патогенезу як ІХС, так і НАЖХП та їх лікуванню. Особлива увага приділена характеристиці неконтрольованого хронічного системного запалення низького ступеня, як основи патогенезу зазначених захворювань. Саме з ним пов'язані ендотеліальна дисфункція судин, у тому числі – серцево-судинної системи, а її показники відображують глибину ураження та є маркерами ранньої діагностики та контролю за ефективністю лікування.

Показано місце печінки у порушенні ліпідного обміну та наведені останні дані про провідну роль НАЖХП, як самостійного фактору ризику розвитку атеросклерозу і ІХС. Наводяться наукові данні останніх років щодо спільних ланок патогенезу обох захворювань, що має взаємообтяжуючий вплив на їх перебіг.

Надана характеристика стандартних методів лікування та обґрунтовано можливий позитивний вплив препаратів з протизапальною дією – бетаргіну і кверцетину саме при коморбідному перебігу стабільної стенокардії напруги та НАСП.

Нажаль, в огляді літератури не згадується про патогенетичну роль кишкового мікріоіома, як ініціатора розвитку системного запалення та фактору його підтримки про що свідчить низка публікацій останніх років.

У розділі 2 наведена характеристика об'єктів і методів дослідження. Надана характеристика обстежених хворих та розподіл їх на групи і підгрупи. Детально описані застосовані методи досліджень (клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, генетичні, інструментальні методи дослідження), витратні матеріали для їх визначення. Ретельно описані застосовані сучасні методи математико-статистичного аналізу.

3 розділ присвячено особливостям системного запалення низького ступеню інтенсивності у коморбідних хворих на стабільну стенокардію напруги і НАСП. Надана характеристика клінічному перебігу, клініко-біохімічним особливостям функціонального стану печінки та особливостям системного запалення, а також взаємозв'язків між їх показниками у досліджуваних хворих.

Розділ 4 присвячений оцінці впливу бетаргіну на клінічний перебіг, показники системного запалення, функціональний стан печінки та показники гемодинаміки у досліджених хворих. Показано, що додавання бетаргіну до стандартного лікування таких хворих мало позитивний вплив як на прояви системного запалення, так і функціональний стан серця (зменшення систолічної дисфункції). У якості ілюстрації наведено 2 клінічних приклади.

У 5 розділі наведені дані щодо впливу комбінації бетаргіну з кверцетином на клінічний перебіг, показники системного запалення, функціонального стану печінки та кардіогемодинаміки у досліджуваних коморбідних хворих. Доведено, що застосування саме комплексної терапії з додавання зазначених препаратів до стандартного лікування мало особливо виражений позитивний вплив на запальну активацію та ендотеліальну дисфункцію, що доводить протизапальну та ендотеліальну дію запропонованої комплексної терапії. Розділ проілюстрований клінічним прикладом.

На підставі проведених досліджень проведено глибокий аналіз і узагальнення результатів дослідження.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань (162, з них – 95 кирилицею, 67 – латиницею). Основний зміст складає 113 сторінок та додатки. Роботу проілюстрована 29 таблицями, 18 рисунками, 3 клінічними випадками.

Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 8 статей, із них 4 - у фахових наукових виданнях України; 4 статті в закордонних виданнях, 8 тез доповідей у матеріалах з'їздів та конференцій. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

1. Аналіз літератури базується на джерелах майже 60% з яких видані понад 5 років; бажано було б використовувати джерела переважно останніх років, які, доречі, і містять останні дані щодо ролі метаболітів кишкової мікробіоти у ініціації та підтримці неконтрольованого системного запалення низького ступеню активності.

2. Здається, обмежений термін спостереження за пацієнтами, що не перебільшує 2 місяці. Адже відомо, що хронічні захворювання, до яких відносяться і стенокардія напруги і НАСП мають довготривалий перебіг (роки, десятиліття), то було б логічним спостерігати за перебігом цих захворювань майже 2 або 3 роки з урахуванням кінцевих крапок: кількість загострень,

необхідність корекції лікування, або шпиталізацій, наявність прогресування та ін. Очевидно, що за 2 місяці дослідити це неможливо.

3. Занадто обмежений термін лікування. Адже відомо, що для утворення позитивних структурних змін у печінці, зокрема, при НАСП, повинно бути більше часу – від 3 до 6 місяців від початку патогенетичного лікування. Тобто, за коротший термін можливо виявити лише тенденцію до покращення і орієнтуватися лише на лабораторні маркери запалення та інші динамічні показники (швидкість кровообігу).

Проте, вищезазначені зауваження та недоліки не носять принципового характеру і не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність висновків.

Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте з точки зору сучасних уявлень, системне запалення легкого ступеню активності, що визнано основою атерогенезу і його серцево-судинних проявів, зокрема, стабільній стенокардії напруги – має фізіологічне чи патогенетичне підґрунтя?

2. Чи потрібно повторювати запропоноване Вами лікування у коморбідних хворих? Якщо так, то коли та скільки разів на рік?

3. Як часто потрібно контролювати показники ЦЕМ та УЗД кровотоку печінки у зазначеної категорії хворих?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці

Результати дослідження чітко сформульовані, на їх основі сформульовані практичні рекомендації, які можуть бути використані в практичній діяльності відділень терапевтичного, гастроентерологічного, кардіологічного профілю, лікарями загальної практики - сімейної медицини із метою покращення

функціонального стану печінки, ефективної корекції системного запалення у хворих на стенокардію напруги стабільну із супутнім НАСП.

Рекомендації з лікування зазначених хворих для лікарів пропоную оформити та видати за стандартом МОЗ України у вигляді “практичних рекомендацій”.

Висновок

Дисертаційна робота Мануші Юлії Іванівни на тему «Особливості системного запалення при ішемічній хворобі серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та методи їх лікування» є закінченим науковим дослідженням, в якому наведено вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності патогенетичного лікування хворих на ІХС в поєднанні з НАСП шляхом вивчення механізмів системного запалення низької активності та порушення функціонального стану печінки.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об’єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів ...», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 (із змінами) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук та паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

Директор ДУ «Національний інститут
терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
доктор медичних наук, професор



Г.Д. Фалесенко

ДЕРЖАВНА УСТАВОВА

“НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

ВІРНО

Посада *ст. інст. з карт. №*

Підпис *Г.Д. Фалесенко*

*Відпуск надійшов
до спец. банків реєстру*