

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Коржа Олексія Миколайовича на дисертаційну роботу Сипало Анни
Олегівни «Визначення сортиліну в оптимізації діагностики та лікування
дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу»,
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

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я всіх розвинутих країн світу. Їх характеризує широке поширення, підвищення рівня інвалідизації та смертності хворих.

Незважаючи на достатній прогрес у вивченні патогенезу, клініки, діагностики та лікування, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається найпоширенішим ССЗ із багаточисельними ускладненнями як в Україні, так і в усьому світі.

На теперішній час все частіше констатується сполучення порушень ССЗ з ендокринними розладами. Зокрема, ІХС зустрічається у 60 % хворих на цукровий діабет (ЦД). Тому своєчасна діагностика та ефективне лікування хворих на ІХС із супутнім ЦД тісно пов'язані з визначенням патогенетичних факторів та пошуком новітніх схем лікування. Сполучення ІХС та ЦД є тригерним фактором патофізіологічного каскаду, що асоціюється з розвитком та прогресуванням серцево-судинних ускладнень.

Як відомо, ЦД в більшості випадків являє собою аутоімунне захворювання, що характеризується появою аутоагресивних клонів лімфоцитів, запальною інфільтрацією островців підшлункової залози (інсуліт), наступною деструкцією β -клітин і абсолютної інсулінової недостатністю.

В останній час все більше привертає до себе увагу наявність порушень ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Дослідження ранніх

механізмів, які лежать в основі розвитку дисліпідемії являється пріоритетним напрямком сучасної науки.

На даний час триває пошук маркерів ранньої діагностики дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Особлива увага приділяється сортиліну. Сортилін розглядають як прогностичний маркер діагностики дисліпідемій, ССЗ і ЦД 2 типу

У пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу спостерігається підвищення рівня сортиліну. Сортилін можна вважати маркером підвищеного ризику гіперхолестеринемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Саме дослідження рівня сортиліну і взаємозв'язок його з дисліпідемією може стати бракуючими ланками в ланцюзі патогенезу порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, які, у свою чергу, приводять до розвитку найбільш актуальних проблем сучасної медицини: кардіоваскулярних захворювань, дисліпідемії та ЦД.

Накопичений до теперішнього часу теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо значення сортиліну в патогенетичних механізмах формування сумарного кардіоваскулярного ризику у хворих на ІХС, асоційовану з ЦД представляє вагомий науковий інтерес з позиції можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії. А вивчення терапевтичного потенціалу додавання до стандартної терапії фібратів та омега - 3 поліненасичених жирних кислот і їх вплив на вуглеводний, ліпідний профілі та стан коронарних артерій дозволить позитивно впливати на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень.

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 нових діагностичних і терапевтичних стратегій при порушеннях ліпідного обміну у хворих з серцево-судинною патологією.

У цьому зв'язку метою представленої роботи є підвищення ефективності діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та

цукровий діабет 2 типу на підставі вивчення сортилінемії, стану коронарних артерій, метаболічних і кардіогемодинамічних факторів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет у рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014–2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017–2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 211 наукових публікацій, переважно англomовних - 139. Дисертацію ілюстровано 40 таблицями та 12 рисунками.

Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі 1, який є оглядом літератури дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні закономірності змін рівня сортиліну, показників вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на ІХС з ЦД 2

типу. Важливим є те, що рівень сортиліну і ступінь ураження коронарних артерій патогенетично пов'язані між собою. Літературний огляд, який складається з 3 підрозділів, сприймається як єдиний узагальнюючий результат, провідною лінією у якому є оцінка ролі сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій, формуванні змін вуглеводного та ліпідного обміну, ехокардіографічних показників, а також оцінки дії гіполіпідемічної терапії у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» автор дослідження висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

В розділах власних спостережень (розділи 3-5) дисертантом, на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу відбуваються значущі порушення ліпідного та вуглеводного обміну, показників кардіогемодинаміки, стану коронарних артерій, відзначені поліпшення показників ліпідного обміну на тлі лікування дисліпідемії статинами з додаванням фібрів та омега-3 поліненасичених жирних кислот.

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.

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

Дисертаційна робота Сипало А.О. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д. мед. н., проф. Кравчун П.Г.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення сортиліну у формуванні типів дисліпідемій, порушень вуглеводного та ліпідного обміну, змін кардіогемодинаміки та вплив

фібратів та омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2 типу. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення рівня сориліну при дослідженні дисліпідемії та стану коронарних артерій, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати появу серцево-судинних ускладнень, патогенетично обґрунтовано застосування гіполіпідемічної схеми з додаванням фібратів та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні даної когорти хворих, що дозволить скоригувати порушення ліпідного обміну та покращити якість життя пацієнтів.

Таким чином, дисертація Сипало А.О. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку вдосконалення діагностики та корекції ліпідних порушень та визначення їх патогенетичної ролі у формуванні клінічного перебігу ІХС з супутнім ЦД 2 типу, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Розширені наукові дані відносно комплексного аналізу патогенетичних особливостей формування різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу з урахуванням рівня сориліну.

Доповнено наукові дані про те, що у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу відзначаються порушення ліпідного обміну, що асоціюються зі збільшенням рівня сориліну до $241,03 \pm 46,57$ нг/л, проти хворих без супутнього цукрового діабету зі значенням сориліну $214,165 \pm 33,23$ нг/л, що може бути патогенетично обґрунтовано опосередкованим впливом сориліну на розвиток і прогресування дисліпідемій, які обумовлюють атерогенний вплив на перебіг коморбідної патології.

Доведено, що активність сориліну взаємопов'язана з інсулінорезистентністю, змінами ліпідного обміну атерогенного характеру, ремоделюванням лівого шлуночка за умов багатосудинного ураження коронарних артерій.

Удосконалено стратегію лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу з урахуванням внеску фібрів та омега – 3 поліненасичених жирних кислот у нормалізацію показників ліпідного обміну та їх вплив на ураження коронарних артерій.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування ступеня ураження коронарних артерій при ішемічній хворобі серця на тлі цукрового діабету 2 типу» № 121632, UA, МПК G 01 N 33/49 (2006.01) від 11.12.2017, Бюл. №23, «Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі цукрового діабету 2 типу за рівнем сортиліну» № 120759, UA, МПК G 01 N 33/50 (2006.01) від 10.11.2017, Бюл. № 21.

Практичне значення роботи. Визначення рівня сортиліну у хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2 типу сприяє підвищенню ефективності діагностики дисліпідемії в даної групи хворих.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики розвитку ступеня ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, який відрізняється тим, що оцінюють динаміку рівня сортиліну, підвищення, якого вище 228,56 нг/мл є раннім діагностичним критерієм кількісного ураження коронарних артерій.

Комплексне обстеження хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу із залученням ехокардіографії та ангіографії коронарних артерій з урахуванням рівня сортиліну дає можливість лікарям практичної охорони здоров'я отримати ранні прогностичні критерії розвитку атеросклеротичного ураження коронарних артерій при поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.

Запроновано новий спосіб оцінки гіполіпідемічної терапії, ураховуючи позитивний вплив на показники ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, перевагу слід надавати додаванню до стандартної терапії фібрів та омега-3- поліненасичених жирних кислот.

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 Сипало А.О. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 105 хворих на ІХС, серед яких було 75 хворих з супутнім ЦД 2 типу .

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення рівня сортиліну, комплексно оцінювався вуглеводний спектр (глюкоза натщесерце, інсулін, глікозильований гемоглобін, розраховувався індекс ІР - НОМА); ліпідний спектр вивчався на основі визначення п'яти фракцій ліпідограми; всім хворим проводилося ехокардіографічне дослідження і КТ – коронарографію вінцевих судин.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0 з залученням методики кореляційного аналізу.

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 сімейних лікарів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнта, діагностують і лікують поєднану патологію.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дослідження опубліковано 19 робіт, в тому числі, 6 статей в наукових журналах, з яких 5 статей у регламентованих, як фахові видання

України, з яких 1 самостійно; 1 стаття у міжнародних виданнях, 12 публікації в матеріалах та збірниках тез наукових конгресів, розроблено 2 патенти на корисну модель України, видано 1 інформаційний лист. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах та конференціях.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні. Зміст автореферату відображує основні положення дисертації. У ньому достатньо докладно поданий зміст дисертації: виконаний об'єм досліджень, їх результати; обговорення даних, що свідчить про здібність автора до критичного аналізу та узагальнення результатів дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Отже аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових зауважень до дисертації не має.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі недоліки при оформленні дисертації:

- 1) Таблиці з результатами видаються занадто громіздкими та об'ємними;
- 2) Присутні деякі орфографічні помилки та русизми, які доцільно виправити.

Проте, зроблені зауваження ні в якому разі не знижують важливого теоретичного значення дисертації для науки та для практичної медицини.

Також при рецензуванні роботи виникли деякі запитання:

1. Які дані Ви отримали щодо переносимості запропонованої гіполіпідемічної терапії з залученням фібрів і омега-3 поліненасичених жирних кислот?
2. Поясніть механізми впливу сортиліну на ліпідний обмін у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу?

Оформлення дисертації відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту.

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сипало Анни Олегівни «Визначення сортиліну в оптимізації діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій встановлено характер змін сенсibiliзаторів та антагоністів інсуліну в залежності від рівня інсулінорезистентності та оцінено кардіоваскулярний ризик у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення у внутрішніх хворобах, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – підвищення ефективності діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної терапевтичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є ішемічна хвороба серця та цукровий діабет.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження одержаних результатів, рецензована науково-дослідна робота «Визначення сортиліну в оптимізації діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет

2 типу», відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 та внесеними змінами затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015р № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри загальної практики -
сімейної медицини Харківської медичної
академії післядипломної освіти,
доктор медичних наук, професор



О.М. Корж