

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ПАСІЄШВІЛІ ЛЮДМИЛИ МИХАЙЛІВНИ на дисертаційну роботу Асоян Ірини Миколаївни на тему: «ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ, НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ НА РОЗВИТОК ДИСИНХРОНІЇ СЕРЦЯ», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми. На теперішній час визначається зростання кількості пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Це пов'язано, перш за все, з прогресивним старінням населення планети, збільшенням факторів ризику, поєднанням соціально-значимих хронічних захворювань, підвищенням рівня медичної допомоги при гострих коронарних синдромах, способом життя тощо. Тобто, проблема ХСН вважається однією з пріоритетів громадської охорони здоров'я в розвинених країнах та основним неінфекційним синдром в регіонах, що розвиваються.

Іншою значною проблемою населення багатьох країн є цукровий діабет 2 типу, що характеризується стрімким ростом розповсюженості та швидким розвитком ускладнень, які призводять до інвалідизації та смерті пацієнтів. Ризик розвитку ХСН у хворих на ЦД 2-го типу в 3 рази вище, ніж у загальній популяції хворих. Патофізіологічними основами розвитку ХСН при ЦД є інсулінорезистентність та гіперглікемія, які призводять до порушень нейрогуморальної регуляції і, як наслідок, розвитку міокардіодистрофії, структурного ремоделювання міокарда і серця в цілому, макроангіопатії коронарних артерій, нейрокардіопатії. ХСН в патогенетичному аспекті асоціюється з запаленням, що сприяє прогресуванню тяжкості захворювання та прогнозу. Так, запальні медіатори безпосередньо впливають на кардіоміоцити, фібробласти і β -адренорецептори, що призводить до

гіпертрофії, фіброзу і порушенню скорочувальної здатності серцевого м'язу, або індукують апоптоз шляхом стимуляції відповідних генів. Баланс про- та протизапальних факторів може мати корисні або шкідливі ефекти в процесі перебігу ХСН. Ще одним важливим предиктором прогресування ХСН, що в даний час досить активно вивчається дослідниками, є дисинхронія міокарда, тобто порушення синхронності збудження, проведення та скорочення відділів міокарда, що призводить до зниження насосної функції серця. Пошуку уповільнення прогресування ХСН у хворих на цукровий діабет 2 типу, шляхом дослідження впливу запальних механізмів на дисинхронію серця, а також спробі їх медикаментозної корекції з включенням в стандартну схему терапії метаболічного препарату коензиму Q10 й присвячена дисертаційна робота Асоян І.М. та являється відносно новим та перспективним напрямком в сучасній медицині. Тому, тема дослідження здобувача, беззаперечно являється досить актуальною та своєчасною.

Наукова новизна отриманих результатів. В процесі виконання роботи дисертантом доповнені дані щодо збільшення частоти виявлення різних типів механічної дисинхронії міокарда (атріовентрикулярної, міжшлуночкової і внутрішньошлуночкової) та їх комбінацій у хворих на ХСН ішемічного генезу, що перебігає на тлі ЦД 2 типу. Встановлено взаємозв'язок між тяжкістю та варіантом ХСН і значеннями дисинхронії міокарда.

Автором було показано, що підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну супроводжується збільшенням показників електричної та внутрішньошлуночкової механічної дисинхронії.

Здобувачем уточнені дані про особливості впливу дисинхронії серця на структурно-функціональні показники міокарда у хворих з ХСН ішемічного генезу та цукровим діабетом 2 типу. Виявлено вплив дисинхронії міокарду на ремоделювання серця й появу неадекватних геометричних моделей ЛШ та стан діастолічної функції серця.

Вивчені особливості рівнів факторів запалення (СРБ, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) у хворих з ХСН ішемічного генезу та цукровим діабетом 2 типу в

залежності від наявності дисинхронії міокарда, встановлена залежність між даними показниками та доведена роль підвищення рівнів активності маркерів запалення у механізмах формування дисинхронії міокарда.

Досліджені значення концентрацій маркерів запалення в залежності від ФК ХСН у хворих на ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронію міокарда.

Доповнені дані щодо концентрації маркерів запалення в залежності від збереження фракції викиду ЛШ та від геометричних моделей лівого шлуночка.

Проведено аналіз взаємозв'язків між індикаторами запальної відповіді та ехокардіографічними показниками, які відповідають за структуру та функції серця у хворих на ХСН, цукровий діабет 2 типу та дисинхронію серця.

Дисертантом обгрунтовано додаткове призначення в комплексній терапії ХСН коензиму Q 10 у хворих на ХСН II-III ФК зі збереженою ФВ ЛШ цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда. Доведено, що включення коензиму Q 10 на протязі 12 тижнів у даної категорії пацієнтів сприяє зменшенню запальної відповіді, як одного з головних чинників процесу постінфарктого ремоделювання та позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда, маркери дисинхронії серця і, тим самим, призупиняє процес прогресування серцевої недостатності та зменшує інтенсивність проявів ХСН.

Практичне значення отриманих результатів. У хворих на ХСН ішемічного генезу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу доведено доцільність включення до плану обстеження визначення рівнів СРБ та прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), а також маркерів дисинхронії міокарду (QRS, Ts, Ts-SD, APEI, PPEI, IVMD та LVFT), як одних з провідних чинників прогресування неадекватного ремоделювання серця, появи несприятливих геометричних моделей, діастолічної дисфункції лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка. Це дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я удосконалити лікувальні заходи та зменшити прояви серцевої недостатності.

Здобувачем доведено, що додаткове призначення до комплексної терапії у хворих з коморбідністю ХСН ішемічного генезу II-III функціонального класу зі збереженою фракцією викиду і супутнім цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда препарату коензиму Q 10 у добових дозах 60 мг на протязі 12 тижнів, сприяє підвищенню ефективності лікування ХСН.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність терапевтичних відділень: Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. Мещанінова та Зіньківської ЦРЛ Полтавської області; у навчальний процес кафедри терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини ХМАПО МОЗ України.

Побудова та зміст дисертації. Структура та оформлення дисертації Асоян І.М. відповідає вимогам ДАК МОН України. Робота побудована за традиційною схемою та складається із введення, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, власних досліджень, що включають 6 розділів, обговорення одержаних результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків.

Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів та включає в себе опис та детальний аналіз наявних вітчизняних та світових літературних даних, щодо проблеми коморбідності ХСН ішемічного генезу та цукрового діабету 2 типу. Автор аналізує та підсумовує дані про основи розвитку ХСН при діабеті та робить акцент на формуванні запальних механізмів в даному процесі. Здобувач описує патогенетичні аспекти дисинхронії міокарда та можливий вклад запалення в її розвиток та прогресування. Детально висвітлює можливий вплив стандартних препаратів, які використовуються при ХСН, на запальні механізми та розглядає додаткове впровадження в цю терапію препарату коензиму Q10.

Другий розділ роботи традиційно висвітлює "Матеріали та методи дослідження", де наведена характеристика пацієнтів, описані методи дослідження, що використано при проведенні роботи, вони є загальноприйнятими. Статистична обробка проводилася з використанням

пакетів статистичних програм «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoftInc, США) та «Microsoft Office Excel 2010» (Microsoft Corporation, США). На першому етапі виконувався аналіз кривих розподілу. Для подальшої оцінки результатів використовували параметричні або непараметричні методи обробки та подання даних. Для аналізу статистичної достовірності відмінностей між групами обробку результатів досліджень проводили також залежно від характеру розподілу даних таким чином: якщо розподіл був близький до нормального, аналіз проводився з використанням статистичного методу two-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test), якщо він значно відрізнявся від нормального, то відмінності між групами визначалися за методом «Kruskal-Wallis ANOVA and median test». Кореляційний аналіз проводився за методом Спірмена. Розраховувалися значення: M - середнє значення, Me - медіана, Min - мінімальне значення, Max - максимальне значення, KB_H - нижній кватиль, KB_B - верхній кватиль. Для порівняння показників між групами ми використовували значення медіани. Відмінності вважались статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати власних досліджень викладені в 6 розділах дисертаційної роботи, де автор висвітлює:

1. особливості частоти типів дисинхронії та їх комбінацій;
2. вплив супутнього ЦД 2 типу на показники маркерів дисинхронії міокарду;
3. вплив тяжкості та варіанту ХСН на значення дисинхронії серця;
4. взаємозв'язок між дисинхронією міокарду та структурно-функціональними показниками серця;
5. особливості рівнів факторів запалення, в залежності від наявності дисинхронії серця та ЦД у хворих на ХСН, вивчає зв'язки між показниками запалення та дисинхронії міокарда;
6. оптимізацію лікування ХСН у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з додаванням коензиму Q10 до стандартної терапії та аналізує зміну

структурно-функціональних показників міокарда, стану діастолічної функції, показників запалення та дисинхронії.

Виводи роботи сформульовані чітко та переконливо, відповідають меті та сформульованим завданням. Отримані результати мають істотне практичне значення, що дозволило Асоян І.М. сформулювати практичні рекомендації, які можуть бути впроваджені в діяльність лікарів-терапевтів та кардіологів.

Опубліковані праці. Результати роботи в достатньому обсязі відображені в публікаціях та представлені на вітчизняних і міжнародних наукових конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт, серед них 6 статей - у наукових фахових виданнях України (4 – моноstatті), 1 стаття в зарубіжному журналі, 9 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Зауваження.

Високо оцінюючи кандидатську дисертацію Асоян Ірини Миколаївни, доцільно буде вказати окремі зауваження та міркування, що виникли:

1. Текст дисертації та автореферату містить деякі мовні огріхи, зокрема трапляються мовностилістичні помилки, повтори, неточності у використанні розділових знаків. Інколи текст переобтяжений ускладненими конструкціями, які заважають належним чином сприймати думку.

2. Робота була би значно прикрашена наведенням клінічних прикладів з різними варіантами дисинхронії міокарду.

Наведені побажання і зауваження мають рекомендаційний і дискусійний характер, тому не знижують теоретичної й практичної цінності проведеного дослідження, воно є цілісним та має наукову новизну і практичне значення.

В процесі рецензування роботи виникли наступні запитання:

1. Які з проведених методів діагностики, на Вашу думку, є більш інформативними щодо віддаленого прогнозу при супутньому перебігу ХСН ішемічного походження та ЦД 2 типу?

2. Підвищення вивчених Вами прозапальних маркерів імунної системи є не тільки результатом розвитку ендотеліальної дисфункції, але й наявності надлишкової ваги та ожиріння. Яким чином Ви виокремлювали суто ендотеліальну складову запалення?

3. Чи є потреба в періодичному призначенні коензиму Q10 пацієнтам з коморбідністю ХСН та ЦД 2 типу? Як часто, тривалість курсу та дози препарату?

Висновки. Дисертаційна робота Асоян Ірини Миколаївни на тему «Оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, на підставі визначення впливу запальних механізмів на розвиток дисинхронії серця», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати, а саме, удосконалення методів діагностики та лікування ХСН ішемічного походження у хворих на цукровий діабет 2 типу. Вище наведене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю та обґрунтованістю висновків повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та від 19.08.2015 р. № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02- «внутрішні хвороби».

Завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини та внутрішніх хвороб
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Л.М. Пасієшвілі