

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, члена-
кореспондента НАМН України, доктора медичних наук,
професора Нетяженка Василя Захаровича
на дисертаційну роботу Чекаліної Наталії Ігорівни
«Ішемічна хвороба серця: клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики і
лікування в умовах аутоімунного запалення», яка представлена до спеціалізованої
вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті
МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. На сьогоднішній день захворювання втрачаючи свій мононозологічний характер набувають статусу коморбідності. Американський епідеміолог Feinshtein A.R. в 70 роки вперше ввів термін коморбідність. І відтоді неабияка увага приділяється коморбідним станам. Найбільш вивченими є поєднання найпоширенішої ішемічної хвороби серця (ІХС) із артеріальною гіпертензією, хронічними захворюваннями легень, неалкогольною хворобою печінки, цукровим діабетом. Із року в рік захворюваність на серцево-судинні захворювання в Україні має тенденцію до зростання, і за останні роки виросла вдвічі, поширеність — майже втричі. Продовжує зростати захворюваність на ендокринопатії, переважною більшістю в структурі яких є захворювання щитоподібної залози, 20-30 % із яких складає аутоімунний тиреоїдит (АІТ). В Україні за останні 10 років поширеність АІТ збільшилася на 68%.

В зв'язку цим, прогресивне зростання захворюваності на ІХС в Україні і світі, значний приріст АІТ у суспільстві, вплив АІТ на перебіг ІХС за умов їх поєднання вимагає детального вивчення патогенетичних механізмів розвитку ІХС в умовах аутоімунного запалення та пошуку нових ефективних методів діагностики й лікування. Визнання провідної ролі хронічного системного

запалення (ХСЗ) у патогенезі обох патологічних станів обґрунтовує доцільність наукового пошуку у цьому напрямку.

Таким чином, дослідження клініко-патогенетичних аспектів перебігу ІХС та аутоімунного запалення з метою пошуку ефективних засобів корекції задля 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 354 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 650: 183 — кирилицею та 467 — латиницею. Роботу проілюстровано 45 таблицями, 31 рисунком.

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, роль хронічного системного запалення у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин, зазначені етіопатогенетичні аспекти АІТ та ймовірні механізми впливу аутоімунного запалення щитоподібної залози на рівень системного запалення у організмі як фактор прогресування атеросклерозу — морфологічної основи ІХС. Проведено аналітичний огляд засобів з протизапальною активністю щодо можливості і ефективності їхнього застосування при ІХС та в умовах її перебігу на тлі АІТ. Обґрунтовано доцільність використання поліфенолів при ІХС й ІХС на тлі АІТ за рахунок їхніх протизапальних властивостей 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 детальну 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.

Результати власних досліджень (розділи 3-5) присвячені вивченню показників системного запалення та запальної активації ендотелію, центральної гемодинаміки та добової ішемії міокарда у хворих на стабільну ІХС та ІХС в умовах впливу АІТ. Автор визначає взаємозв'язки показників системного запалення, ліпідного спектру крові, центральної гемодинаміки та ішемії міокарда, показників структурно-функціонального стану щитоподібної залози у хворих на ІХС та в умовах впливу на її перебіг АІТ, переконливо доводячи значущість ХСЗ у формуванні ендотеліальної дисфункції, судинного та міокардіального ураження, ушкодженні тиреоїдної паренхіми. Автор обґрунтовує можливість доцільного застосування в якості ад'ювантної терапії ресвератролу та кверцетину в умовах ІХС з метою корекції рівня ХСЗ за динамікою біохімічних, імунологічних, функціональних показників, за маркерами стану ендотелію судин, рівнем експресії ядерного фактору каппа В (NF- κ B), проводить порівняння ефективності ресвератролу та кверцетину. Автор доводить ефективність ресвератролу при ІХС в умовах аутоімунного запалення щодо корекції рівня ХСЗ, стану ендотелію судин, функціонального стану серця та щитоподібної залози. Здобувач доводить, що одним з механізмів дії ресвератролу при ІХС в умовах АІТ є блокада NF- κ B — головного транскрипційного фактору, що активує прозапальні каскади у клітинах.

В «Узагальненні 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, їхні тригери та наслідки їхньої активації.

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

Дисертація викладена українською мовою, написана грамотно, 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 в умовах впливу запальних процесів при АІТ. Удосконалено діагностичні підходи та лікувальні напрямки при ІХС та ІХС на тлі АІТ крізь призму хронічного системного запалення. Встановлені взаємозв'язки патогенетичних факторів атерогенезу в умовах аутоімунного запалення, визначені предиктори порушення центральної гемодинаміки та розвитку ішемії міокарда при ІХС та за умов впливу на її перебіг АІТ. Визначені та обгрунтовані напрямки комплексної терапії ІХС з урахуванням запального компонента та в умовах впливу аутоімунного запалення. Встановлена протизапальна активність ад'ювантної терапії ресвератролу і кверцетину у хворих на ІХС та АІТ.

Таким чином, дисертація Чекаліної Н.І. містить положення, висвітлені автором у рамках розробленої нею концепції, які слід кваліфікувати як теоретичне обгрунтування та вирішення актуальної проблеми сучасної медицини — оптимізації діагностики і лікування хворих на ІХС при аутоімунних запальних процесах, що є вагомим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що у хворих на стабільну ішемічну хворобу на тлі аутоімунного тиреоїдиту у стадії еутиреозу рівень хронічного системного запалення переважає такий у хворих на ішемічну хворобу серця за вмістом у крові фактору некрозу пухлини α .

Уперше визначено підвищення кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ у хворих на ішемічну хворобу серця, вірогідно більш значуще в умовах впливу аутоімунного запалення (АІТ).

Визначені предиктори порушення центральної гемодинаміки та формування ішемії міокарда при ІХС та ІХС в умовах АІТ, а саме — інтерлейкін 1 β , фібриноген, фактор некрозу пухлини α , що демонструє роль запалення у порушенні кардіогемодинаміки.

Доведені протизапальні властивості ресвератролу та кверцетину в умовах ІХС за впливом на вміст цитокінів, циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок з маркерами запальної активації ендотелію. Встановлено механізми їхньої протизапальної дії, зокрема, блокада фактору транскрипції NF- κ B.

Визначено ефективність ад'ювантної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі аутоімунного тиреоїдиту щодо корекції ішемії міокарда, електричної нестабільності серця, порушення центральної гемодинаміки, особливо діастолічної функції лівого шлуночка.

Практичне значення. Запропонований спосіб визначення запальної активації ендотелію за підрахунком кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ дозволяє лікарю практичної медицини підвищити рівень ранньої діагностики ушкодження судин у хворих на ІХС та в умовах впливу на її перебіг аутоімунного тиреоїдиту.

Застосування запропонованих діагностичних маркерів ураження судин — рівнів фактору некрозу пухлини α та інтерлейкіну 1 β у крові хворих на ІХС в умовах АІТ дозволяє ефективно визначати ранні ознаки розвитку і прогресування атеросклерозу та ІХС.

Запровадження визначення вмісту фібриногену у плазмі крові надає можливості не стільки раннього виявлення, як прогнозування розвитку ішемії міокарда й систолічної дисфункції лівого шлуночка. Визначення рівню інтерлейкіну 1 β у крові дозволяє виявляти ранні ознаки порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС та в умовах її перебігу на тлі АІТ

Розроблені способи корекції рівню системного запалення при стабільній ІХС за допомогою кверцетину та ресвератролу розширюють можливості комплексного лікування хворих на ІХС з урахуванням імунозапального компоненту та оптимізують терапевтичні підходи, що сприяє підвищенню якості життя хворих.

Запропонований спосіб корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою ресвератролу у хворих на ІХС й в умовах впливу на її перебіг АІТ забезпечує зменшення сумарної ішемії міокарда, покращення стану центральної гемодинаміки, що відкриває нові можливості патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів та ефективних профілактичних заходів щодо атеросклеротичного ураження судин.

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 Чекаліної Н.І. ґрунтуються на достатньому обсязі клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Проведено обстеження 340 осіб, серед яких 230 хворих на стабільну ІХС, 50 хворих на ІХС у поєднанні з АІТ, 30 хворих на АІТ та 30 здорових осіб. Відповідно до дизайну дослідження, учасники дослідження були розподілені на групи з метою визначення впливу АІТ та прозапальних маркерів на перебіг ІХС.

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, еходопплеркардіографія, холтерівське моніторування ЕКГ, та інші.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням ліцензійної програми KyPlot (KyensLab Inc., версія 2.0 beta 15).

Методи аналізу підібрані логічно, є сучасними й відповідають вимогам щодо наукових досліджень, та є цілком прийнятними для проведення математичної обробки параметричних та непараметричних даних.

Вищезазначене 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 та в умовах впливу на її перебіг АІТ.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. Кількість та зміст друкованих робіт за темою дисертації відповідає вимогам ДАК України: опубліковано 53 наукові праці, з них 24 статей (10 одноосібно), з яких 13 - у фахових виданнях України та 11 статей у виданнях іноземних держав, 7 патентів України на корисну модель, 22 тези 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 оформлення дисертаційної роботи немає. Проте, поряд з позитивними сторонами дисертації, слід відмітити й ряд відносних недоліків та зауважень.

З метою максимального відображення головної мети та завдань в розділах власних досліджень варто було б більш детально зосередитись на міжгруповому порівнянні досліджуваних характеристик, поряд із порівнянням в підгрупах, що проводилось автором.

З міркувань деонтологічних питань та зручності для користування пацієнтом анкет для самостійного заповнення, завжди варто пропонувати на вибір версії на двох мовах. Автор користується тільки єдиномовною версією анкети EQ-SD-3L на російській мові, що могло б викликати певні труднощі при заповненні опитувальників.

При оформленні наукової новизни роботи варто було б більш чітко вказати, які саме результати отримані вперше, а які положення дістали подальшого розвитку, оскільки певні пункти, що висвітлені в науковій новизні, вже тривалий час досліджуються іншими науковцями.

Однак, вищезазначені зауваження не знижують наукової значущості роботи. Загальна оцінка дисертації позитивна.

Доцільно поставити дисертантові ряд дискусійних питань:

1. Чи проводилось коронарографічне підтвердження діагнозу ІХС?
2. Чи були враховані більші розміри ЛП у групі з ІХС та АІТ, як можлива причина розвитку надшлуночкової екстрасистолії при пошуку кореляційного зв'язку між аритмією та рівнем ТТГ?
3. Яким чином зміни з боку гормонів щитоподібної залози впливали на клінічний перебіг ІХС і чи встановлені кореляційні зв'язки?
4. З чим, на Вашу думку, пов'язане зниження маркерів системного запалення і яке місце в цьому процесі відводиться плейотропним ефектам препаратів, що входять до стандартів лікування ІХС, зокрема статинам?
5. Хотілося б почути думку автора щодо сучасних стандартів використання метаболічної терапії та її перспективи.

Висновок

Дисертація Чекаліної Н.І. «Ішемічна хвороба серця: клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики і лікування в умовах аутоімунного запалення», є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що вирішують важливе завдання клінічної медицини, а саме – кардіології: удосконалення діагностики ішемічної хвороби серця в умовах впливу на її перебіг аутоімунного тиреоїдиту й оптимізація лікування таких хворих із використанням ад'ювантної терапії з впливом на процеси хронічного системного запалення та його ролі у порушенні центральної гемодинаміки та ішемії міокарда.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Чекаліної Н.І. «Ішемічна хвороба серця: клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування в умовах аутоімунного запалення» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656 щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.11-«кардіологія».

Завідувач кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця,
член-кореспондент НАМН України,
д.мед.н., професор



В.З. Нетяженко

В.З. Нетяженко