

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Колеснікової Олени Вадимівни на дисертацію Хвисяк М.О. за темою: «Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення Р-селектину та Галектину-3», представленої на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

1.Актуальність обраної теми дисертації. Хронічна ішемічна хвороба серця – небезпечне серцево-судинне захворювання, яке складає вагомий відсоток від загальної кардіальної смертності. Через мультисимптомність захворювання існують труднощі для своєчасної діагностики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС). Цукровий діабет (ЦД) також є величезною проблемою сьогодення. Його поширеність, не тільки, неухильно зростає та асоціюється з несприятливими наслідками, а також значно ускладнює перебіг ІХС шляхом раннього судинного ураження з подальшим розвитком макро- і мікросудинних ускладнень.

У зв'язку з чим, ведеться активний пошук нових біомаркерів запалення, що володіють високою прогностичної цінністю у хворих на ІХС та оцінка факторів, в тому числі, порушень вуглеводного обміну, що впливають на активацію різних механізмів запалення. До числа таких перспективних біомаркерів запалення відносяться Р-селектин і Галектин-3. Досі важливим залишається питання вибору оптимальної комбінованої терапії для зниження ушкодження судин у хворих з ІХС та ЦД 2-го типу, враховуючи складні механізми системного запалення на тлі інсулінорезистентності.

Таким чином, робота Хвисяк Марії Олексіївни, яка присвячена оптимізації терапії хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину-3, є безсумнівно актуальною і важливою для сучасної медичної науки і практики.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти, як фрагмент фундаментальної НДР, яка пройшла експертизу НАМН України та затверджена МОЗ України «Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із хронічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 015U001186) та кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти "Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією" (№ державної реєстрації 0111U003579). Автор є співвиконавцем тем.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Грунтуючись на достатньому клінічному матеріалі дисертантом встановлено взаємозв'язки між рівнями Р-селектину та Галектину-3 при наявності значної варіативності на індивідуальному рівні та відсутності зв'язку з рівнем високочутливого СРБ (hs-СРБ) у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2).

Уточнені дані про вплив різних факторів на рівні Р-селектину та Галектину-3, зокрема виявлено вплив віку хворих та віку, в якому маніфестували клінічні прояви ішемічної хвороби серця та переваження різних запальних механізмів в різних вікових групах. Виявлено, що на рівень Р-селектину і Галектину-3 мали найбільший вплив ступінь атеросклеротичного ураження судин та перенесена реваскуляризація.

Автором доведена, з одного боку, роль порушень вуглеводного обміну в розвитку системного запалення, при цьому, найбільший вплив мав рівень hs-СРБ, з другого – вплив показників ліпідного обміну у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД-2 на рівень Галектину-3 в плазмі.

Вперше отримані дані щодо прогностичного значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

При рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третілю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій в порівнянні з хворими, у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третілю.

Продемонстровано, що у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД-2, терапія клопідогрелем та антикоагулянтами асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена державними патентами України на корисну модель №123572U та №123574U.

4. Практичне значення результатів дослідження.

Автором запропоновано метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 140 нг/мл прогнозується ураження 3-х коронарних артерій, а якщо рівень Р-селектину нижче, ніж 45 нг/мл прогнозується ураження у хворого однієї коронарної артерії.

На підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівень Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю, а саме, перед початком терапії антитромбоцитарними препаратами визначається рівень Р-селектину в плазмі і в разі, якщо він перевищує 100 нг/мл терапія починається з клопідогрелю в дозі 75 мг, або терапія змінюється з аспірину 75 мг на добу на клопідогрель 75 мг на добу.

Результати дослідження було впроваджено у практичну діяльність лікувальних закладів: КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні № 8» терапевтичного відділення КЗОЗ «Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова», терапевтичного відділення Харківської міської клінічної багатопрофільної лікарні № 17, 1-го

терапевтичного відділення ХКЛ ЗДТ №1, кардіологічне відділення КЗ СОР «Сумський обласний кардіологічний диспансер», та навчальний процес вищих навчальних закладів: кафедри терапії, нефрології та ЗПСМ Харківської медичної академії післядипломної освіти.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення та висновки дисертації є цілком вірогідними тому що базуються на достатній кількості клінічних досліджень – автором обстежено та проліковано 121 хворий на стабільну стенокардію напруження I-IV ФК (або атеросклеротичне ураження коронарних артерій, підтверджене результатами коронарографії) та/або цукровий діабет 2 типу. Статистична обробка даних, отриманих у результаті проведених досліджень, здійснювалася з використанням методів параметричної та непараметричної статистики: t-критерій Стюдента, тести Вілкосона і Манна-Уїтні. Для виявлення груп факторів, що впливають на досліджувані зміни, використовували покроковий регресійний аналіз. Для попарного порівняння груп використовувався критерій U - Манна-Уїтні. Для оцінка прогностичного значення досліджуваних факторів на перебіг ішемічної хвороби серця використовували метод логістичної регресії.

Всі отримані дані внесені до електронної бази даних, та проведено аналіз за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows та STATISTICA.

Враховуючи цілком достатню кількість клінічного матеріалу, статистичну обробку результатів комплексного обстеження хворих на стабільну стенокардію напруження I-IV ФК (або атеросклеротичне ураження коронарних артерій, підтверджене результатами коронарографії) та/або ЦД-2, достовірність наукових висновків і практичних рекомендацій не викликають сумнівів.

6. Повнота викладених матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 7 статей, рекомендованих МОН України (в тому числі 7 одноосібно), 1 зарубіжна стаття (в том числі 1 в журналі, який індексується в базі SCOPUS), 8 в матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів, отримано 2 патенти України.

Автореферат дисертації за структурою і змістом цілком відповідає тексту дисертації.

7. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційну роботу побудовано за класичною методою. Вона викладена на 145 сторінках машинописного тексту (123 сторінки основного тексту) та складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел.

Перший розділ присвячений огляду літератури щодо сучасних наукових поглядів на проблему ІХС. Дисертантом надані відомості про залишковий серцево-судинний ризик та роль системного запалення в розвитку серцево-судинних подій. Ретельно описані нові біомаркери запалення, їх роль у хворих на ІХС та ЦД-2.

Автор, на підставі літературних даних, робить узагальнення про актуальність вивчення нових перспективних біомаркерів запалення, що володіють високою прогностичною цінністю у хворих на ішемічну хворобу серця, а саме Р-селектин і Галектин-3, які дозволять оптимізувати терапію хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Другий розділ присвячений характеристиці клінічного матеріалу та методів дослідження. Автором представлено дизайн дослідження, клініко-анамнестична характеристика хворих. Автор також надає характеристику

функціональних та біохімічних методів дослідження, використаних у роботі та статистичному обрахунку матеріалу.

Третій розділ відображає результати власних досліджень. Дисертантом описаний взаємозв'язок рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3 з клінічним перебігом та характеристиками хворих на ІХС в поєднанні з ЦД-2.

Автор дійшов висновку, що рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією демонструють взаємозв'язок між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні, при цьому обидва біомаркери запалення не пов'язані з рівнем hs-СРБ, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді. Також на рівні Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих на стенокардію впливали стать, вік пацієнтів та вік, в якому вперше виявлена стенокардія. При цьому, в різних вікових групах переважали різні механізми запальної відповіді. Однак, найбільший вплив на рівні Р-селектину і Галектину-3 мали ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тяжкість стенокардії за даними навантажувальних проб та особливо, перенесена в анамнезі реваскуляризація.

У четвертому розділі представлений взаємозв'язок нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3 з ліпідним, вуглеводним і енергетичним обміном.

Дисертантом виявлений вплив порушень вуглеводного обміну на рівні біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3, але найбільший вплив вони мали на рівень hs-СРБ, що може свідчити про залучення різних механізмів активації системного запалення при порушеннях вуглеводного обміну, що призводить до підвищення рівня hs-СРБ, який є найбільш інтегральним показником.

Загалом, порушення вуглеводного та енергетичного обмінів призводили до зростання рівнів біомаркерів системного запалення, при цьому, найбільший вплив порушення вуглеводного обміну мав на рівень hs-

СРБ. Порушення ліпідного обміну найбільше впливали на рівень Галектину-3 в плазмі, що підтверджується достовірним кореляційним зв'язком його з рівнем загального холестерину.

П'ятий розділ присвячений взаємозв'язку нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину-3 зі ступенем атеросклеротичного ураження артерій, структурно-функціональним станом серця та показниками гемодинаміки.

Автором проаналізовані зв'язки біомаркерів запалення зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка. Було встановлено, що тільки рівень Галектину-3 залежав від ремоделювання лівого шлуночка, що підтверджувалось наявністю достовірних кореляційних зв'язків та даними лінійного регресійного аналізу. Також зменшення фракції викиду лівого шлуночка менше 40% було пов'язано з достовірним збільшенням рівня Галектину-3 в плазмі хворих на ІХС.

На підставі оцінки рівня Р-селектину у хворих на ІХС дисертантом запропоновано метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 140 нг/мл прогнозується ураження 3-х коронарних артерій, а якщо рівень Р-селектину нижче, ніж 45 нг/мл прогнозується ураження у хворого однієї коронарної артерії.

У шостому розділі автором представлена проспективна оцінка взаємозв'язку рівнів нових біомаркерів запалення з перебігом ішемічної хвороби серця і наслідками, та оцінка прогностичного значення Р-селектину і Галектину-3, включаючи оцінку мультимаркерного підходу.

Дисертантом отримані дані, які дозволяють зробити висновок про прогностичне значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. При рівні Р-селектину який відноситься до верхнього третілю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій (сумарна кінцева точка - серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна

ішемічна атака, реваскуляризація) в порівнянні з хворими у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третілю.

На підставі оцінки прогностичного значення вихідного рівня Р-селектину запропоновано метод прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, а саме, при рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третілю (вище, ніж 130 нг/мл) прогнозуються несприятливий перебіг захворювання відносно серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація)

У цьому розділі автор оцінює вплив терапії хворих з поєднанням ІХС та ЦД 2 типу на зміни нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину-3. Також представлений метод диференційованого призначення клопідогрелю у хворих зі стабільною стенокардією в поєднанні з ЦД 2 типу на основі оцінки рівня Р-селектину і Галектину-3.

Дисертантом доведено, що терапія клопідогрелем і антикоагулянтами асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

На підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівні Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця автором запропоновано індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю.

Наприкінці роботи дисертант аналізує та узагальнює результати роботи. Автор визначає, що ІХС у поєднанні з ЦД-2 є актуальною проблемою внутрішньої медицини, однак вивчення нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3 дозволить оптимізувати терапію цих хворих та знизити серцево-судинну смертність.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Основні

положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань, які оформлені відповідно до сучасних вимог.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

На мою думку, бажано було б проаналізувати особливості клінічного перебігу стенокардії залежно від ступеня стенозування коронарних артерій (одно-, дву- та багатосудинне), компенсації вуглеводного обміну у хворих на ІХС з ЦД-2 з різними рівнями Р-селектину для більш ретельного пояснювання змін його рівня в різні вікові періоди.

Зазначені зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації.

В процесі рецензування роботи виникли наступні запитання:

1. За результатами, що отримано в Вашому дослідженні, Галектин -3 проявляє себе як біомаркер запалення або фіброзу? З чим пов'язано більш достовірне збільшення рівня Галектин -3 у жінок?
2. Що на Вашу думку впливає на достовірне збільшення рівня Р-селектину у осіб старше 60 років в залежності від стенокардії, що діагностовано вперше?

Висновок. Дисертаційна робота Хвисяк Марії Олексіївни на тему «Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення Р-селектину та Галектину-3», є закінченим самостійним науковим дослідженням, у якому міститься

нове вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини - оптимізація терапії ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3.

За обсягом клінічного матеріалу, методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладення принципів наукових положень, науковою новизною, теоретичним і вагомим практичним значенням отриманих результатів, змістом, обсягом та оформленням дисертація повною мірою відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24. 07. 2013 р. та №656 від 19.08.15 р., що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Заступник директора з наукової
роботи ДУ «Національний інститут
терапії ім. Л.Т.Малої НАМН
України», доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

 О.В. Колеснікова

