

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Князькової Ірини Іванівни на дисертацію Хвисюк 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

Дисертаційна робота Хвисюк М.О. присвячена актуальній проблемі, яка стоїть перед медичною спільнотою України, а саме, пошуку шляхів зниження серцево-судинної смертності у хворих з поєднанням ішемічної хвороби серця і цукрового діабету 2 типу. Ішемічна хвороба серця залишається головною причиною смерті в Україні, а супутній цукровий діабет прискорює розвиток атеросклеротичного ураження судин. Більше того, продуктивуглеводного обміну є ключовим провокуючим фактором в дестабілізації атеросклеротичних бляшок та розвитку атеротромбозу. Патологічні зміни, що призводять до пошкодження ендотелію судин внаслідок метаболічних порушень, які розвиваються при цукровому діабеті, погуршують перебіг ішемічної хвороби серця. Комбінація цукрового діабету з ішемічною хворобою серця достовірно асоціюється з несприятливим прогнозом у даної когорти пацієнтів, а ступінь активації процесів системного запалення впливає на перебіг даних захворювань.

Одним з найбільш перспективних напрямків покращення прогнозу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу є вплив на активність системного запалення та пов'язаного з ним так званого «залишкового серцево-судинного ризику».

В даний час в якості стандарту оцінки рівня системного запалення у хворих використовується високочутливий С-реактивний білок. Однак, в системній запальній відповіді, що грає ключову роль в процесі розвитку

атеротромбозу, беруть участь різні типи клітин. Тому дуже важливим і перспективним є ретельне вивчення нових біомаркерів запалення, що володіють високою прогностичної цінністю у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу таких як Р-селектин та Галектин-3. Існує багато невирішених питань стосовно терапії цих пацієнтів, тому зазначена проблема обумовила необхідність подальшого визначення ролі Р-селектину та Галектину-3 як одних з перспективних маркерів запалення.

Розуміючи актуальність та складність проблеми, як у фундаментальному, так і в прикладному медичному аспекті, Хвисюк Марія Олексіївна чітко сформулювала мету та завдання дослідження.

2. Зв'язок дисертаційної 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 експетизу 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.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше встановлено взаємозв'язок між рівнями Р-селектину та Галектину-3 при наявності значної варіативності на індивідуальному рівні та відсутність зв'язку з рівнем високочутливого СРБ у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Уточнені дані про вплив різних факторів на рівень 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. Вперше виявлено, що на рівень Р-селектину і Галектину-3 найбільший вплив мали ступінь атеросклеротичного ураження судин та перенесена реваскуляризація.

Уточнені дані, щодо впливу порушень вуглеводного та енергетичного обмінів, які призводили до зростання рівнів біомаркерів системного запалення. При цьому, порушення вуглеводного обміну мали найбільший вплив на рівень hs-СРБ. Вперше показано, що порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу найбільше впливали на рівень Галектину-3 в плазмі, що підтверджується достовірним кореляційним зв'язком його з рівнем загального холестерину.

Доповнені дані щодо зв'язку рівня Галектину-3 зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та вперше показано відсутність таких зв'язків для Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця.

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 третилю (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 третилю.

Вперше показано, що у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, терапія клопідогрелем і антикоагулянтном ривароксабаном 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.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дисертантом на підставі оцінки рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 130 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 що був отриманий патент України на корисну модель №123572U.

На основі оцінки прогностичного значення вихідного рівня Р-селектину автором запропоновано метод прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, а саме, при рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третилю (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)

На підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівень Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю, на що був отриманий патент України на корисну модель №123574U).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі

Дисертаційна робота Хвисяк М.О. є закінченим науковим дослідженням і виконана на достатній кількості матеріалу. Судячи з отриманого автором фактичного матеріалу, ступінь надійності результатів, обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у роботі є високим.

Наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані у дисертаційній роботі, базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень, а саме, на даних обстеження та результатах лікування 121 хворого, розподілених на 3 групи: основна група – хворі з ішемічною

хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2 типу (група 1) та групи порівняння: з ішемічною хворобою серця без супутнього цукрового діабету (група 2) та з цукровим діабетом 2 типу без ішемічної хвороби серця (група 3).

Дослідження виконувалось на клінічній базі Харківської медичної академії післядипломної освіти в кардіологічному відділенні № 2 КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні № 8» та Харківській міській поліклініки №26 впродовж 2015-2017 рр.

Сформовані групи хворих ретельно підібрані і за кількістю достатні для одержання достовірних результатів при проведенні статистичного аналізу. У роботі виконані сучасні клінічні та лабораторні методи дослідження, які цілком відповідають меті та завданням дослідження. Застосовані методи є високоінформативними та дозволили отримати необхідні результати досліджень та вірно їх тлумачити. Обробку даних здійснено із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики.

Викладення власних клінічних результатів логічно пов'язане з метою та задачами дисертаційної роботи, а також з інтерпретацією літературних джерел. Проведений аналіз та узагальнення результатів досліджень свідчить про високий рівень підготовки дисертанта, його фаховість та ерудицію. Висновки віддзеркалюють фактичні дані, що були отримані дисертантом.

5. Оцінка змісту дисертаційної роботи та її завершеності.

Дисертаційна робота Хвисюк М.О. викладена на 145 сторінках машинопису, що відповідає вимогам атестаційної комісії МОН України до кандидатських дисертацій. Дисертаційна робота побудована у традиційному стилі і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених, опису матеріалів і методів дослідження, результатів власних спостережень та їх обговорення, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Список літератури включає 142 наукових джерела. Роботу проілюстровано 27 таблицями та 20 рисунками.

У вступі обґрунтовані актуальність обраної теми, стан і значення наукової проблеми. Мета і завдання дослідження сформульовані логічно і конкретно, послідовно надані загальна характеристика роботи, висвітлені наукова новизна і практичне значення результатів дослідження.

В огляді літератури автор висвітлює сучасні наукові дані стосовно ішемічної хвороби серця, цукрового діабету та їх коморбідного перебігу. Наведено доказову базу щодо вже встановлених властивостей Р-селектину та Галектину-3. Наукові джерела в огляді літератури є сучасними, переважають роботи закордонних авторів, які всебічно висвітлюють стан проблеми, що розглядається.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведена детальна характеристика обстежених хворих, описані критерії включення та виключення до дослідження відповідно до вимог біомедичної етики. Також у розділі описані методи статистично-математичного аналізу отриманих результатів.

У першій частині розділу власних спостережень здобувачем детально висвітлено зв'язок рівнів Р-селектину та Галектину-3 з клінічним перебігом ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Другий розділ власних досліджень присвячений вивченню взаємозв'язків Р-селектину та Галектину-3 з ліпідним, вуглеводним обміном та антропометричними даними хворих.

У третьому розділі власних досліджень проаналізовано зв'язки Р-селектину та Галектину-3 зі ступенем атеросклеротичного ураження артерій, структурно-функціональним станом серця та показниками гемодинаміки.

В четвертому і п'ятому розділах проведена проспективна оцінка прогностичного значення рівнів Р-селектину за результатами 3-річного спостереження за хворими, а також проаналізований вплив терапії на рівні нових біомаркерів запалення.

Далі представлені розділ обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, текст легко сприймається. Список літератури має сучасні посилання, переважна кількість використаних джерел опублікована в останні 5-7 років.

6. Повнота викладу отриманих результатів дисертаційної роботи у наукових фахових виданнях

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 7 статей у виданнях, рекомендованих МОЗ України (в тому числі 4 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.

7. Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципових зауважень не було, проте необхідно відзначити наступні недоліки:

1. В розділах власних досліджень доцільно було б вказувати перспективи подальших досліджень.

2. Декілька таблиць, перевантажені даними, що ускладнює їх сприйняття.

3. При дослідженні проспективних властивостей Р-селектину за кварталями його концентрації за основу краще було б взяти популяцію хворих з коморбідним перебігом захворювань, а не всіх обстежених хворих на ішемічну хворобу серця.

Зазначені зауваження не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

В процесі рецензування роботи виникли такі запитання:

1. Як може бути використана відсутність звязку нових біомаркерів зі стандартним біомаркером високо-чутливим СРБ для клінічної практики?
2. Чим викликане значне збільшення рівня Р-селектину у хворих, що пренесли реваскуляризацію?

3. Чим пояснюється різниця впливу ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю на рівень Р-селектину у хворих з поєднанням ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Хвисяк М.О. «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 кардіології - оптимізація терапії ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3.

За актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичною цінністю одержаних результатів дисертаційна робота Хвисяк Марії Олексіївни 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., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «внутрішні хвороби».

Завідувач кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету
д. мед.н., професор



І.І. Князькова