

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,

професора Кравчуна Павла Григоровича

на дисертаційну роботу Кремзера Олександра Олександровича

«Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування

та лікування», 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. За темпами зростання захворюваності хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає перше місце серед усієї серцево-судинної патології. За даними національних реєстрів країн Європи і США, поширеність цього синдрому становить 1–9 %, частота його зростає з віком і після 65 років досягає 10–28 %. У розвинених країнах світу головними причинами ХСН вважаються ішемічна хвороба серця (ІХС) й артеріальна гіпертензія (АГ). Дослідження підтверджують, що більше половини усіх хворих на ХСН мають збережену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка, відсоток таких хворих збільшується з віком та переважно асоціюється з жіночою статтю.

Наукові досягнення у світі з досліджуваної проблеми присвячені обговоренню деяких питань, що стосуються основних механізмів реалізації негативного перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС і перспектив використання біологічних маркерів з метою оцінки інтенсивності цих процесів та створення прогностичних моделей оцінки індивідуального ризику, які дозволять оптимізувати лікування і покращити прогноз.

Традиційно як одну з найбільш важливих детермінант інтенсивності кардіального і васкулярного ремоделювання розглядають тяжкість атеросклеротичного ураження, локалізацію зони інфаркту, вираженість процесів гібернації, локальної/тотальної дисфункції міокарда та ендотелію

тощо. Спроби оцінки інтенсивності ремоделювання судин тривалий час зводилися до серійних вимірювань товщини і кінетики стінок, аналізу характеристик релаксації судин внаслідок гіпервентиляції, реактивної гіперемії та деяких фармакологічних стрес-тестів.

Разом з тим, лише деякі параметри, які описують зміни конфігурації та товщину інтимо-медіального сегмента артерій, що традиційно оцінюються за допомогою дуплексної імпульсної та/або тканинної доплерографії, мають прогностичну цінність у цьому відношенні. Але чутливість, специфічність та позитивна прогностична цінність описаних змін у хворих на ХСН ішемічного генезу не є достатньою.

Дана область медичних досліджень є перспективною і актуальною, оскільки отримані дані вимагають подальшого вивчення із здобуттям нових достовірних фактів, які можуть лягти в основу діагностично-прогностичних і терапевтичних стратегій.

У зв'язку з вищевикладеним метою представленої роботи є – запропонування оптимального способу прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС з додатковими факторами кардіоваскулярного ризику на підставі аналізу прогностичної значущості клініко-анамнестичних, фенотипічних, кардіогемодинамічних, нейрогуморальних і метаболічних факторів, а також удосконалення методів фармакологічного втручання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп» (№ держреєстрації 0114U001393).

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 Кремзера О.О. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертант провів обстеження 388 хворих на ХСН ішемічного генезу; контрольна група складала 50 практично здорових осіб.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор використовував наступні методи досліджень: клінічні – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів та ефективності лікування пацієнтів з ХСН ішемічного генезу; анамнестичні – для визначення додаткових факторів кардіоваскулярного ризику; функціональні - дуплексна ехокардіографія для визначення кардіального ремоделювання, стану контрактильної і релаксаційної здатності міокарду і фенотипу міокардіальної дисфункції, а також для оцінки критеріїв включення/виключення хворих у дослідження, лабораторні – визначення плазмового вмісту N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду, рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну – для оцінки ризику виникнення цукрового діабету або визначення тяжкості порушень вуглеводного метаболізму, рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільних Т3 та Т4 – для оцінки тиреоїдної дисфункції; а також методи варіаційної статистики - для аналізу результатів дослідження і створення прогностичних моделей.

Крім традиційних, протокольних методів обстеження, автором використано низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення галектину-3 та С-реактивного протеїну для оцінки інтенсивності нейрогуморальної і прозапальної активації відповідно; рівня адипонектину для аналізу адипоцитарної дисфункції; концентрації остеопротегерину,

остеопонтину – для аналізу вкладу прозапальної активації в процеси кардіального та васкулярного ремоделювання, кількості прогеніторних клітин гемопоетичного та/або мононуклеарного походження – для визначення напруження ланки репараційних процесів, що стосуються ендотелію судин.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням ліцензійної комп'ютерної програми «STATISTICA® for Windows 6.0», а також «SPSS Windows» (версія 22) і «GraphPad Prism» (версія 5) з залученням методик кореляційного, факторіального, однофакторного та багатфакторного дисперсійного 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 лікарів-кардіологів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнтів даної когорти.

Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації.

Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині, впроваджені у діагностично-лікувальний процес ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, Криворізької міської клінічної лікарні №2, Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Миколаївської лікарні №5, санаторію «Одеса» м. Одеса, Обласного медичного центру серцево-судинних захворювань Запорізької обласної ради, Луцької міської клінічної лікарні, що підтверджено актами впровадження, а

також у педагогічний процес кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Української медичної стоматологічної академії м. Полтава, клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 та кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри сімейної медицини та кафедри внутрішньої медицини №4 Одеського національного медичного університету.

Наукова новизна.

На підставі вивчення додаткових метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у мобілізації прогеніторних клітин як компонентів ендогенної репаративної системи серця та судин проведена індивідуалізована оцінка ризику виникнення несприятливих клінічних подій різного генезу та прогнозування ефективності лікування у хворих на ХСН, що розвинулася внаслідок ІХС.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей клінічного перебігу ХСН у хворих на ІХС із метаболічними факторами кардіоваскулярного ризику.

Вперше порівняно діагностичну та прогностичну цінність клінічних, гемодинамічних, морфофункціональних та біологічних предикторів несприятливого перебігу ХСН ішемічного генезу у пацієнтів з кардіоваскулярними факторами ризику.

Встановлено діагностичне і прогностичне значення циркулюючих периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин (CD34+, CD133+, CD45+, VEGFR-2+) у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу.

Удосконалено стратифікацію пацієнтів з ХСН на тлі ІХС та супутніми

метаболічними коморбідними станами з урахуванням рівня периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин і біологічних маркерів.

Дістало подальшої оцінки внесок різних компонентів метаболічного ризику у тривалість життя, визначення причин розвитку несприятливих клінічних подій у пацієнтів з ХСН внаслідок ішемічних причин при довготривалому трирічному спостереженні в залежності від додаткових факторів кардіоваскулярного ризику.

Удосконалено стратегію лікування хворих на ХСН з урахуванням внеску антагоністів рецепторів ангіотензину II в репаративні процеси та їх вплив на мобілізацію, проліферацію і кліренс ендотеліальних прогеніторних клітин із потенційно високою ангіопоетичною активністю.

Наукова новизна підтверджена патентом України на винахід «Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом трьох років у хворих на ішемічну хронічну серцеву недостатність» №109221, UA, G01N 33/48, A61B 5/15 від 27.07.2015, Бюл. № 14.

Структура та об'єм дисертації.

Дисертаційна робота Кремзера О.О. виконана згідно з загальноприйнятим планом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень та аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 492 наукових публікацій, переважно англомовних - 472. Дисертацію ілюстровано 57 таблицями та 23 рисунками.

В першому розділі дисертант, базуючись на розповсюдженості ХСН, обґрунтовує актуальність обраної теми, поставлену мету та завдання, підкреслюючи важливість пошуку шляхів для більш ефективного та безпечного лікування хворих.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані на закономірності

формування і прогресування серцевої недостатності, роль коморбідних станів у визначенні її фенотипів.

Літературний огляд сприймається як єдиний узагальнюючий результат, провідною лінією у якому є роль ендогенної васкулярної репаративної системи, а саме, ендотеліальних прогеніторних клітин та роль біологічних маркерів, у стратифікації хворих на серцеву недостатність.

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 3-6) дисертантом, на фактичному матеріалі проаналізовано зв'язок різних фенотипів ХСН, а також її тяжкості з кардіоваскулярними факторами ризику та біомаркерами біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, фіброзу, системного запалення й ендотеліальної дисфункції, що надало можливість обґрунтувати прогностичну ефективність моделей щодо виникнення несприятливого фенотипу ХСН. Крім того, продемонстровано, що цукровий діабет 2 типу й інсулінорезистентність як традиційні фактори кардіоваскулярного ризику разом з гіперурікемією та субклінічним гіпотиреозом в якості нетрадиційних факторів ризику є найбільш вагомими детермінантами формування та прогресування порушень у функціонуванні ендогенної васкулярної репаративної системи. Автором проаналізовано доцільність використання створеної моделі оцінки ризику загальної летальності і повторної госпіталізації хворих з ХСН ішемічного генезу, яка дозволяє істотно підвищити специфічність одно-, дво- і трирічного прогнозу.

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 Кремзера О.О. виконана в Запорізькому державному медичному університеті (науковий консультант - д.мед.н., проф. Березін Олександр Євгенійович) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено роль факторів кардіоваскулярного ризику, а саме, асимптомної гіперурікемії, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу й субклінічного гіпотиреозу у формуванні порушень васкулярної репаративної системи при ХСН; теоретично і практично обґрунтована доцільність використання предикторної моделі прогнозування клінічного перебігу ХСН з використанням мультимаркера, а також проаналізовано ефективність терапії ХСН з використанням антагоніста рецепторів ангіотензину II валсартана у ранжованих дозах.

Таким чином, дисертація Кремзера О.О. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої ним концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку вдосконалення діагностики, прогнозування та біомаркер-контрольованої фармакотерапії ХСН, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 43 наукові праці, з них 27 статей, 18 з яких - у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 7 у виданнях інших держав. Наявність 10 виданих в моноавторстві статей свідчить про наукову зрілість здобувача. Отримано 1 патент на винахід. Наведена достатня апробація результатів дисертації на наукових конференціях, конгресах, з'їздах в Україні та за кордоном.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Практичне значення роботи.

Доведено необхідність враховувати наявність традиційних (цукровий діабет) та додаткових метаболічних факторів ризику, а саме: асимптомної гіперурикемії, субклінічного гіпотиреозу, інсулінорезистентності, для прогнозування ризику несприятливого перебігу ХСН ішемічного генезу.

Продемонстровано раціональність створення оригінальної прогностичної моделі, побудованої на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-про мозкового натрійуретичного пептиду, галектину-3, С-реактивного протеїну, остеопротегерину, кількості циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин з фенотипом CD14 +CD309+ та CD14+ CD309+ Tie2+), яка дозволяє досить достовірно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів з ХСН незалежно від їх віку, гендерної приналежності, стану контрактильної функції міокарда лівого шлуночка і кількості коморбідних станів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Отже, аналіз представленої дисертації виявив, що дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень; обґрунтованість вибору груп спостереження та порівняння; сучасні біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дозволили отримати дані, вірогідність яких доведена достатнім статистичним аналізом отриманих показників; вирішені поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробив завершені висновки, що підкреслюють всі її основні положення.

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено. Треба відмітити, що розділ 3, який ґрунтовно висвітлює питання особливостей клінічного перебігу, кардіогемодинаміки у хворих з різними фенотипами ХСН, можна було б представити як два окремих розділи, деякі таблиці перевантажені, втім це зауваження не зменшує науково-практичне значення роботи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Чому саме валсартан був обраний для порівняльного аналізу ефективності терапії ХСН?
2. Чи спостерігали Ви побічні дії у хворих при довготривалому прийомі валсартану і якщо так, то що робити щоб їх уникнути?
3. Чи потребує гіперурикемія у пацієнтів з ХСН призначення алопуринолу і якщо так, то в якій дозі?
4. Скільки пацієнтів з ХСН в вашому дослідженні отримували алопуринол в якості допоміжної терапії?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кремзера Олександра Олександровича «Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування та лікування», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено діагностично-прогностичне значення кардіоваскулярних факторів ризику та циркулюючих біомаркерів, а саме, параметрів нейрогуморальної і прозапальної активації, у формуванні порушень васкулярної репаративної системи при ХСН на тлі ІХС.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – визначення ролі гуморальних факторів в прогнозуванні перебігу ХСН при ІХС. Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є ХСН та ІХС.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 14.01.11 – кардіологія, вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 та від 19 серпня 2015 р. №656, а її автор Кремзер Олександр Олександрович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології
імені академіка Л.Т. Малої
Харківського національного
медичного університету,
академік АН Вищої освіти України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор



 П.Г. Кравчун