

ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, доктора медичних наук, професора Воронкова Леоніда Георгієвича, - завідувача відділом серцевої недостатності Національного наукового центра «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на дисертаційну роботу Кремзера Олександра Олександровича на тему: **«Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування та лікування»**, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

1. 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 важкість 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 в цьому відношенні. Але чутливість, специфічність та позитивна прогностична цінність описаних змін у хворих на ХСН ішемічного генезу не є достатньою. Тому використання біологічних маркерів з метою оцінки діагностичного і прогностичного значення кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу є дуже перспективним і може мати високий прогностичний потенціал.

2. Ступінь обгрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків, рекомендацій.

Дисертаційна робота виконана шляхом комплексного клінічного та інструментального дослідження 388 хворих на ХСН ішемічного генезу; контрольна група – 50 практично здорових осіб.

Робота виконана на сучасному методичному рівні із використанням високоінформативних методів дослідження.

Автор використовував наступні методи досліджень: клінічні – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів та ефективності лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю 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, галектину-3 та C-реактивного

протеїну для оцінки інтенсивності нейрогуморальної і прозапальної активації відповідно; рівня адипонектину для аналізу адипоцитарної дисфункції; рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну – для оцінки ризику виникнення цукрового діабету або визначення важкості порушень вуглеводного метаболізму, рівнів ТТГ, вільних Т3 та Т4 – для оцінки тиреоїдної дисфункції; концентрації остеопротегерину – 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, а також методи варіаційної статистики - для аналізу результатів дослідження і створення прогностичних моделей.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Новизна дослідження полягає в тому, що автором доведена роль додаткових метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у мобілізації прогеніторних клітин як компонентів ендогенної репаративної системи серця та судин в індивідуалізованій оцінці ризику виникнення несприятливих клінічних подій різного генезу та прогнозуванні ефективності лікування у хворих на хронічну серцеву недостатність, що розвинулася внаслідок ІХС. Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності 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.

4. Повнота викладу результатів в опублікованих роботах.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації автором, в повному обсязі відображені в періодичних виданнях. За темою дисертації опубліковано 43 наукові роботи, 18 із них - у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, таких фахових виданнях, як

Запорізький медичний журнал, Український медичний альманах, Буковинський медичний вісник, Актуальні питання фармакології та мед. науки і практики.

10 робіт видано в моноавторстві, що свідчить про наукову зрілість здобувача. Наведена достатня апробація результатів дисертації на наукових конференціях, конгресах, з'їздах в Україні та за кордоном.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

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. Доведено раціональність створення оригінальної прогностичної моделі, побудованої на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, кількість циркулюючих ЕПК 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.

Основні положення дисертації впроваджені у клінічну практику відділень кардіологічного та терапевтичного профілю для лікування хворих на ІХС Запорізької, Дніпропетровської, Одеської, Харківської областей.

6. Характеристика дисертаційної роботи.

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, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури.

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.

В "Огляді літератури" дисертант відображає традиційні погляди ведучих вітчизняних та світових центрів науки на ІХС, зокрема на сучасні уявлення щодо закономірностей формування і прогресування серцевої недостатності, роль коморбідних станів у визначенні її фенотипів. Досить повно охарактеризована концепція ендогенної васкулярної репаративної системи: роль ендотеліальних прогеніторних клітин та роль біологічних маркерів у стратифікації хворих на серцеву недостатність.

В розділі "Клінічна характеристика хворих і методи дослідження" подані дані комплексного клінічного та інструментального динамічного обстеження 388 хворих на ХСН.

В розділах власного аналізу висвітлені особливості клінічного перебігу, кардіогемодинаміки у хворих з різними фенотипами ХСН.

В 5му розділі автор створює та обґрунтовує доцільність використання новітньої моделі оцінки ризику загальної летальності і повторної госпіталізації хворих з ХСН, яка дозволяє істотно підвищити специфічність одно-, дво- і трирічного прогнозу.

В розділі "Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведена систематизація одержаних результатів дослідження в порівнянні з даними літератури.

В висновках та практичних рекомендаціях в лаконічній формі сформульовано практичне значення дослідження та шляхи його впровадження в повсякденну практику, розкриті досягнення мети та завдання наукового пошуку.

Список використаної літератури включає в себе більше 400 вітчизняних і іноземних джерел, що свідчить про достатню теоретичну зрілість автора.

Дисертація є закінченим дослідженням, основні висновки якого отримані автором самостійно, логічні і закономірно завершують роботу.

Дисертація оформлена згідно вимогам ВАК України.

Зауваження

У процесі ознайомлення з роботою були знайдені окремі недоліки. Так, на нашу думку, у розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» надмірна частка тексту присвячена даним інших авторів – адже вище у роботі наданий відповідний ґрунтовний огляд літератури. У розділах, присвячених власним результатам, виявлено декілька стилістичних помилок, а також варто було б більшу частку даних надати у вигляді діаграм – це б сприяло полегшенню сприйняття матеріалу.

Зазначені зауваження не носять принципового характеру та жодним чином не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Як опонент хочу в дискусійному плані поставити такі запитання:

1. Чи могли би ви визначити найбільш важливі патогенетичні механізми впливу спектру коморбідних станів на формування різних клінічних фенотипів ХСН, а саме СНзФВ, СН збФВ та СНсерФВ ?
2. Яким чином дисфункція ендогенної васкулярної репаративної системи може поєднувати еволюцію кардіального та васкулярного ремоделювання при ХСН ?
3. Чи існує можливість використання нової прогностичної моделі у персональній біомаркер-контрольованій стратегії лікування ХСН ?

Висновок

Дисертація Кремзера Олександра Олександровича на тему: **«Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування та лікування»** є кваліфікованою та завершеною науковою роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, які у сукупності розв'язують актуальну науково-практичну проблему, що має вагомe значення для сучасної кардіології, а саме – покращення прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування ХСН ішемічної етіології на базі встановлення ролі нових патогенетичних механізмів її прогресування з

урахуванням кардіоваскулярних факторів ризику та коморбідних станів – що має істотне значення для кардіології.

Таким чином, за своєю актуальністю, об'ємом і глибиною проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним їх значенням дисертаційна робота Кремзера Олександра Олександровича «**«Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування та лікування»** цілком відповідає вимогам п.12 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р № 567 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор гідний присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11 -кардіологія.

Завідувач відділу серцевої недостатності
Національного наукового центру
«Інститут кардіології імені академіка
М. Д. Стражеска» Національної академії
медичних наук України, д.мед.н., професор

Л.Г. Воронков

