

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України, доктора медичних наук, професора Жебеля Вадима Миколайовича на дисертаційну роботу Кремзера Олександра Олександровича «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 до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Галузь: 222 – медицина
Спеціалізація 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність теми. Хронічна серцева недостатність (ХСН) на сьогодні залишається значною медичною і соціальною проблемою як у світі, так і у нашій країні. Вважається, що її поширеність у дорослому віці становить від 1 до 3%, незалежно від віку. За даними, опублікованими у 2016 році у світі жило більше 37,7 млн людей із ХСН. При цьому прогнозується неухильне зростання числа таких осіб протягом наступних десятиліть, що пояснюється старінням населення та більш ефективним лікуванням серцево-судинних хвороб, за рахунок чого зростає виживаемість після судинних катастроф, тощо. В керівництві ESC (2016 р.) по гострій та хронічній серцевій недостатності підкреслюється, що ризик розвитку ХСН у віці 55 років становить 33% для чоловіків та 28% для жінок при зростанні частки пацієнтів із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка серця від 22 до 73%. З метою уточнення перебігу ХСН та перспектив хворих рядом дослідників та лікарських організацій, в тому числі Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (2017 р.), пропонуються описи фенотипів ХСН та прогностичних алгоритмів. Однак, як визнається вони потребують подальшого уточнення та підвищення можливостей прогнозування ХСН. Особливо у випадках застосування з прогностичною метою біомаркерів. З цього погляду застосування полімаркерних

діагностичних моделей, які, крім стандартних біомаркерів включають популяції білків – регуляторів функцій ендотелію судин та враховують наявні кардіоваскулярні фактори ризику є новим напрямком у вирішенні вищезазначених медичних проблем. Не менш важливими є картини фенотипів ХСН, при яких є потреба у застосуванні різних доз блокатора рецепторів до ангіотензину першого типу – вальсартана. Розгляду цих клініко-інструментальних та біологічних феноменів присв'ячено рецензовану роботу

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

Дисертаційну роботу виконано в ЗДМУ, згідно плану науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації фармакотерапії і косметології за темою «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп» (№ Державної реєстрації 0114U001393). Здобувач є співвиконавцем теми.

Наукова новизна отриманих даних. В даній науковій роботі було вперше запропоновано технологію прогнозу перебігу ХСН в умовах наявності різноманітних факторів ризику яка базується на застосуванні комплексу біомаркерів, який складався із речовин з відомим прогностичним значенням, таких як NT-pro-BNP, галектин3, рівень сечової кислоти та ін., так і включав відносно маловивчені проангіогенні CD14 + CD309 + і CD14+ CD309 + Tie-2 + ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК). Отримані дані вказують на можливість використання останніх у вигляді маркера предиктора ХСН у хворих на ІХС. Крім того використано оригінальну методику визначення вагомості окремих біомаркерів у дослідженому у згаданому комплексі. Високу ефективність прогностичної моделі було підтверджено результатами довготривалого спостереження за пацієнтами.

Викликав цікавість аналіз внеску різних компонентів метаболічного ризику у тривалість життя пацієнтів з ХСН та дослідження причин розвитку несприятливих клінічних подій у ниху при довготривалому трирічному спостереженні в залежності від додаткових факторів кардіоваскулярного ризику.

Новими даними, зокрема комбінаціями інформативних біомаркерів доповнено картини фенотипів ХСН.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано застосування в клінічній практиці для індивідуалізованого прогнозування перебігу ХСН високоінформативної полібіомаркерної моделі, яка враховує наявність у пацієнта різних факторів серцево-судинного ризику. Пропонується методика призначення вальсартану при ХСН з титруванням доз до максимально переносимих. (Державний деклараційний патент України на винахід: 109221, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), A61B 5/15 (2006.01). Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом трьох років у хворих на ішемічну хронічну серцеву недостатність / Березін О. Є., Самура Т. О., Кремзер О. О. № а 2014 04811; заявл. 05.05.14 ; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. Патент на корисну модель: 95227, Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом / Березін О. Є., Кремзер О. О. № и 2014 07899; заявл. 14.07.14 ; опубл. 10.12.14, Бюл. № 23.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова робота ґрунтується на відповідному дизайні дослідження та достатній кількості спостережень – було проведено відкрите, когортне, контрольоване проспективне дослідження в паралельних групах із ретроспективним post-hoc аналізом 388 хворих із ХСН ішемічного генезу за наявності більш ніж одного додаткового метаболічного фактора кардіоваскулярного ризику і 50 осіб без ознак серцево-судинної патології того ж віку і статі.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, яке включало визначення низки показників клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Пул біомаркерів включав NT-pro-BNP, галектин3, рівень сечової

кислоти, показників інсулінорезистентності, спектру ліпідів та проангіогенні CD14 + CD309 + і CD14+ CD309 + Tie-2 + ендотеліальні прогеніторні клітини.

Таким чином, методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в дослідженні є достатнім, адекватним меті і завданням.

В роботі використані сучасні методи статистичної обробки параметричних і непараметричних даних, технології регресивного аналізу.

Отримані дані дозволили сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Матеріали дисертації знайшли відображення у 43 наукових публікаціях, з яких – 18 статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних та до переліку наукових фахових видань України, публікації в яких зараховуються до числа основних публікацій за темою дисертації; 2 авторських свідоцтва, 15 тез в матеріалах наукових з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій; 18 в англійських виданнях.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. Повний текст дисертації викладено на 388 сторінках. Дисертація побудована за класичною схемою – вступ, огляд літератури, розділи клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 496 джерел, з яких 23 – кирилицею і 473 латиницею. Робота ілюстрована 23 таблицями та 9 рисунками.

У вступі дисертації віддзеркалена актуальність проблеми, мета сформульована чітко, виконання переліку поставлених завдань сприяє її досягненню. Дана характеристика об'єкту, предмету та методів дослідження. В цьому розділі також обґрунтовано визначається наукова новизна та практичне значення проведеного дослідження, описується особистий внесок у розробку наукових положень дисертаційної роботи з вказівкою на наукові конгреси та конференції, де оприлюднені

власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури за обсягом дещо перевищує рекомендований. Автор дає оцінку відомим фактам щодо патогенезу ХСН, формування фенотипів серцевої недостатності, ролі різних кардіоваскулярних факторів ризику та ендогенної васкулярної репаративної системи, зокрема ендотеліальних прогеніторних клітин у зсувах у стані міокарда і судин. Добре викладено підходи до застосування біомаркерів з діагностичною та прогностичною метою, в тому числі і при проведенні фармакотерапії ХСН. В той же час розглянуто ряд питань, які не мають суттєвого відношення до темі дисертації. В цілому, автор досконально вивчив проблему якій присвячено дисертаційне дослідження.

Другий розділ присвячено загальній характеристиці дослідження, де дизайн роботи, критерії включення і не включення пацієнтів в дослідження. Докладно наведена характеристика пацієнтів, надано їх порівняння за віковими, статевими та клінічними параметрами. Описано використані біохімічні, інструментальні методи обстеження та методику проточної цитометрії. Представлено технологію математичного аналізу. Наведено запропоновані автором схеми лікування, ефекти яких в подальшому аналізувались.

У третьому та четвертому розділах розглянуто клінічні, ехокардіографічні, фенотипологічні особливості ХСН ішемічного походження різної важкості при наявності цукрового діабету, гіпотиреозу, гіперурекемії. Представлено результати ефективного застосування у якості предикторів негативного перебігу ХСН біомаркерів, які вивчались. При цьому за рахунок порівняння асоціативних зв'язків у змінах вмісту окремих біомаркерів визначено місце проангіогенних CD14 + CD309 + і CD14+ CD309 + Tie-2 + ендотеліальних прогеніторних клітин в зазначеному вище прогнозі. Зокрема, показано, що коекспресуючі універсальні рецептори для тирозинкінази (Tie2) і васкулярного ендотеліального фактора росту (CD309) в більшій мірі асоціюються із вмістом NT-proBNP у крові, тяжкістю контрактильної і релаксаційної дисфункції, а також клінічними проявами ХСН. Наголошується, що кардіоваскулярні фактори ризику сприяють не тільки погіршенню стану пацієнтів, але й додатковим змінам біомаркерів. Це дало можливість автору, опираючись на дані оригінального

математичного аналізу, висловити припущення відносно підвищення рівня прогнозу перебігу ХСН через визначенням незалежного впливу метаболічних факторів на кількість ЕПК, які характеризують стан ендогенної васкулярної репаративної системи. Останнє може мати і клінічні наслідки, адже від останньої залежать функції ендотелію, що в кінцевому випадкові стає причиною ремоделювання судин.

На мій погляд, для кращого сприйняття матеріалу в Розділі 3 можна було б переформатувати 1 та 2 підрозділи і зменшити кількість цитувань даних із таблиць.

Цікаві наукові факти представлено в 5-му розділі. Запропоновано, посилаючись на розроблену автором предикторну модель, яка побудована на комбінації біомаркерів, технологію індивідуального прогнозу ХСН. Проведено порівняння останньої з відомими моделями і доведено її переваги в точності прогнозу. Для демонстрації представлено виписки з історій хвороб.

Шостий розділ демонструє можливості використання мультимаркерної моделі ХСН для порівняння ефективності доз та вибору пвдходів до застосування вальсартана в лікуванні пацієнтів з цією патологією.

Аналіз і узагальнення одержаних результатів підводять підсумок всій роботі. З них логічно витікають загальні висновки роботи і запропоновані автором практичні рекомендації. Всі розділи дисертації написані гарною літературною мовою.

Недоліки, зауваження і побажання. Принципових зауважень немає, однак слід звернути увагу на відносну складність деяких таблиць та періодичний повтор інформації, значний об'єм переліку літератури з достатньою кількістю джерел старіших 10 років. В плані дискусії вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. Яка причина виникнення інсулінорезистентності при ХСН без наявності цукрового діабету 2 типу?
2. Яка роль інсулінорезистентності у виникненні дисфункції васкулярної репаративної системи?
3. Чи існує взаємозв'язок між кардіоваскулярним ремоделюванням і рівнем циркулюючих проангіогенних ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів з ХСН?

Висновок. Дисертаційна робота Кремзера Олександра Олександровича «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 до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України є закінченим науковим дослідженням та вирішує актуальне завдання сучасної кардіології, а саме обґрунтовано визначення поліморфізму гена конексину-40 у пацієнтів з ФП неклапанного походження як компоненту опису фенотипів перебігу аритмії та його прогнозування і ефективності застосування відповідних заходів первинної та вторинної профілактики у таких хворих. За методологічним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю результатів, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах, дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) ДАК України до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а здобувач заслуговує присудження цього наукового ступеня за спеціальністю «кардіологія» – 14.01.11.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор



В.М.Жебель

