

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,

професора Кравчуна Павла Григоровича

на дисертаційну роботу Романової Валентини Олександрівни:

«Оптимізація діагностики та лікування дестабілізації ішемічної хвороби

серця на підставі визначення маркерів неспецифічного системного

запалення та функції ендотелію», яка представлена до спеціалізованої

вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному

університеті МОЗ України

для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія (222 –

Медицина)

Актуальність теми

Ішемічна хвороба серця посідає провідне місце в структурі захворюваності та смертності населення України, зумовлюючи підвищений інтерес науковців до пошуку нових патогенетичних механізмів та розробки підходів для покращення діагностики та лікування хворих.

Ініціація, прогресування та дестабілізація атеросклеротичного ураження вінцевих артерій, які лежать в основі ішемічної хвороби серця, визначаються цілою низкою чинників, серед яких неспецифічному системному запаленню, ендотеліальній дисфункції та стану екстрацелюлярного матриксу відводиться важлива роль. У теперішній час продовжується активний пошук валідних маркерів дестабілізації атеросклерозу, які б дозволяли з високим ступенем чутливості і специфічності прогнозувати розвиток несприятливих серцево-судинних подій, виділяти групу пацієнтів високого ризику, визначати необхідність застосування більш агресивних лікувальних стратегій. Серед таких

особливу цікавість представляють високочутливий С-реактивний протеїн (hsCRP), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), асоційований з вагітністю протеїн плазми-А (PAPP-A), ендотелін-1, розчинна судинна молекула адгезії (sVCAM). Але діагностична, прогностична значущість цих показників при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця потребують поглиблених досліджень.

З огляду на вищесказане, дана дисертаційна робота, метою якої є оптимізація діагностики та лікування дестабілізації ішемічної хвороби серця на підставі визначення маркерів неспецифічного системного запалення та функції ендотелію, є перспективною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією» (№ державної реєстрації 0113U007670). Дисертант є співвиконавцем даної теми. Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брав участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях

Наукові положення в дисертаційній роботі Романової В.О., висновки, рекомендації обґрунтовані та достовірні. Вони ґрунтуються на правильному формуванні груп хворих, достатній кількості обстежених

(173 особи) з використанням адекватних методів дослідження, застосуванням статистичної обробки отриманих результатів, аналізі кореляційних зв'язків між показниками.

При обстеженні хворих було застосовано сучасні класифікаційні критерії для верифікації патологій, що вивчалися. Використані схеми медикаментозної терапії призначалися відповідно до протоколів обстеження та надання медичної допомоги хворим при ІХС.

Крім традиційних, протокольних методів обстеження, автором використано низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення плазмових рівнів неспецифічного системного запалення (високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP), фактору некрозу пухлин- α (TNF- α), асоційованого з вагітністю протеїну плазми-А (PAPP-A)), гормонів жирової тканини (лептин), а також показників вазорегулюючої й адгезивної функцій судинного ендотелію (ендотеліну-1, розчинної судинної молекули адгезії (sVCAM)).

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням ліцензійної комп'ютерної програми «STATISTICA® for Windows» v. 6.0 та v. 10.0 з залученням методів параметричної та непараметричної варіаційної статистики, кореляційного та багатofакторного дисперсійного аналізу й оцінкою відношення шансів.

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 кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І.Пирогова, кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», експертного відділення НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кардіологічного відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, денного стаціонару Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України», ревматологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та ревматологічного відділення Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, що підтверджено актами впровадження.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів

Автором проведено комплексну оцінку та визначення прогностичної значущості маркерів, що відображають основні патогенетичні чинники дестабілізації атеросклеротичного процесу, – hsCRP, TNF- α , PAPP-A, ET-1, sVCAM та лептину.

Продемонстровано тісний взаємозв'язок неспецифічного системного запалення та ендогенної деструкції з прогресуванням атеросклеротичного ураження, його дестабілізацією, що зрештою призводить до розвитку гострого атеротромботичного ураження вінцевих артерій.

Встановлені незалежні прогностичні властивості високочутливого С-реактивного протеїну як предиктора виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих зі стабільною ІХС, а також рівнів TNF- α та PAPP-A – в групі хворих з гострим коронарним синдромом.

З метою індивідуалізації терапевтичної тактики на підставі отриманих результатів щодо впливу ендотеліальної дисфункції, системного запалення та ендокринної функції жирової тканини розроблено прогностичні моделі, виділенні групи хворих високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

З метою покращення лікувальної стратегії обґрунтовано ефективність включення до стандартної терапії хворих з різними клінічними варіантами ІХС фіксованої комбінації мельдонію і γ -бутиробетаїну.

Практичне значення одержаних результатів

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що отримані здобувачем результати доводять доцільність комплексного визначення показників ендотеліальної дисфункції та маркерів імунзапальних реакцій у хворих з різними клінічними варіантами перебігу ІХС для оцінки ступеня тяжкості атеросклерозу.

Розширено уявлення щодо прогностичного значення високочутливого С-реактивного протеїну, PAPP-A та TNF- α як незалежних предикторів розвитку повторних серцево-судинних подій.

Розроблена високоінформативна методика оцінки незалежних чинників прогресування ІХС сприятиме індивідуалізованому підходу до лікування та спостереження хворих на ІХС.

Доведено ефективність включення до стандартної терапії хворих зі стабільними та нестабільними формами ІХС фіксованої комбінації мельдонію та γ -бутиробетаїну.

Структура та об'єм дисертації

Дисертація побудована за традиційним планом; викладена на 241 сторінці машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 265 джерел, переважно англомовних (166 джерел).

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко формулює мету та завдання дослідження, викладає наукову та практичну значущість.

В огляді літератури аналізуються сучасні уявлення щодо патогенетичних чинників прогресування та дестабілізації ІХС; висвітлено роль неспецифічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції у розвитку ішемічної хвороби серця; наведено сучасні терапевтичні підходи до лікування хворих на ІХС.

У розділі матеріалів та методів подано детальну клінічну характеристику хворих, протокол їх клініко-інструментального обстеження, що відповідає українським та європейським рекомендаціям.

Розділи власних спостережень відображають особливості спектру біомаркерів запалення, показників функціонального стану ендотелію, показників ендокринної функції жирової тканини в залежності від клінічного варіанту ІХС. На основі власних спостережень визначено незалежні предиктори дестабілізації атеросклеротичного процесу та чинники несприятливого віддаленого прогнозу у хворих на ІХС. Доведено ефективність залучення до стандартної терапії фіксованої комбінації мельдонію і γ -бутиробетаїну в якості ендотеліопротективного засобу, що сприяє покращенню ліпідних показників, функціонального стану ендотелію, зменшенню активності неспецифічного запалення та підвищенню якості життя хворих на ІХС.

Аналіз та узагальнення результатів обґрунтовано та лаконічно представлено, при цьому висвітлюючи основні результати дослідження.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження. Дисертація оформлена відповідно до вимог МОН, написана гарною українською мовою. Основні положення дисертації відображено в опублікованих роботах.

Таким чином, дисертація Романової В.О. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку вдосконалення діагностики дестабілізації ІХС на підставі визначення показників системного запалення, дисфункції ендотелію і ендокринної функції жирової тканини та оптимізація лікування.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 26 наукових праць, зокрема 9 статей, з них 2 статті у журналах, що входять до науко-метричної бази Scopus, 17 тез в матеріалах конгресів та конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель. Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження. Деякі таблиці перевантажені, в огляді літератури занадто детально описується динаміка уявлень щодо процесів ішемічного ремоделювання, утім це зауваження не зменшує науково-практичного значення роботи.

У плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. За Вашими даними серед хворих, залучених до дослідження, були ті, котрим було проведено коронарографію. Чи оцінювали Ви взаємозв'язок досліджуваних показників зі ступенем ураження вінцевих артерій?

2. Як з патогенетичної точки зору Ви можете пояснити предикторні властивості PAPP-A, високочутливого С-реактивного протеїну, TNF- α в прогнозуванні несприятливих серцево-судинних подій?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Романової Валентини Олександрівни на тему: «Оптимізація діагностики та лікування дестабілізації ішемічної хвороби серця на підставі визначення маркерів неспецифічного системного запалення та функції ендотелію», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія (222 – Медицина), є самостійною, завершеною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, у якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати в медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, у якому вирішено питання оптимізації ефективності діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізацію лікування хворих з різними клінічними формами ІХС на підставі комплексного вивчення ролі маркерів ендотеліальної дисфункції, системного запалення та ендокринної функції жирової тканини.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при такій розповсюдженій патології, якою є 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 11 «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 Романова Валентина Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата 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

