

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Висоцької Катерини Юріївни «Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Висоцької Катерини Юріївни присвячена вирішенню актуального завдання внутрішньої медицини – прогнозуванню перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. До наданої роботи увійшли дві соціально-значущі нозології, перебіг яких впливає не тільки на якість життя, але й на його тривалість. Так, серцево-судинні захворювання залишаються найбільш актуальною проблемою охорони здоров'я у більшості країн світу через високу смертність, незважаючи на безперервне вдосконалення методів діагностики та лікування таких пацієнтів. Щодо цукрового діабету (ЦД), то його перебіг та ускладнення дуже часто супроводжуються ранньою інвалідністю хворих та прогресуванням інших захворювань, які його супроводжують. Комбінація ЦД 2-го типу та серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду асоційована з більш поганим функціональним статусом та прогнозом. В ході епідеміологічних досліджень доведено, що при ЦД 2-го типу частіше розвивається міокардіальна дисфункція. Серед безлічі припущень в основі міокардіальної дисфункції полягає збільшення окисного стресу, мікроангіопатія, зміна метаболізму міокарда. Однак патологія самої дисфункції залишається до кінця не вивченою, а маркери прогнозу не визначеними.

Таким чином, розробка та впровадження методів прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу є актуальним завданням. З огляду на це, дисертанткою була сформульована мета дослідження, а саме, розробити метод прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності у

хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом вивчення показників клініко-анамнестичного статусу, параметрів структурно-функціонального стану серця та судин, ліпідного та вуглеводного обмінів, реалізація якої відбулась на підставі вирішення поставлених завдань дослідження.

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією» (№ держреєстрації 0111U003579) та «Оптимізація лікування ХСН на підставі вивчення механізмів розвитку та корекції диссинхронії міокарда» (№ держреєстрації 0117U000585) і є її фрагментом, який автор виконав самостійно.

Наукова новизна роботи. Авторкою роботи вперше у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу при ХСН II ФК зі збереженою LV EF методом логістичної регресії визначено комплекс ознак, які асоційовані з несприятливим прогнозом перебігу ХСН впродовж року. Встановлено предикторне значення пульсового артеріального тиску (ПАТ), ступеню ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій (EDD) та індексу інсулінорезистентності (НОМА) для оцінки ймовірності розвитку певного варіанту перебігу ХСН впродовж року.

Визначено комплекс показників, рівні яких дозволили прогнозувати характер несприятливого перебігу ХСН впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Розроблено метод визначення характеру несприятливого перебігу ХСН на підставі лабораторних параметрів (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця (SV, E / e', LV ESV).

Отримано нові наукові дані щодо предикторного значення одночасної наявності ряду ознак для оцінки ймовірності несприятливого прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Встановлено, що найбільш значущими показниками для визначення нестабільного перебігу ХСН

впродовж року аж до летального результату є тривалість анамнезу ІХС та ЦД 2-го типу 8 років та більше, наявність в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії та патологічного зубця Q при ІМ, LV EF менше 60 % та розмір лівого передсердя більше 39 мм, а також негативна динаміка клінічного стану при спостереженні у вигляді посилення задишки, зниження маси тіла, появи набряків нижніх кінцівок та тенденції до зниження глікемії натщесерце.

Розширено наукові уявлення про особливості клініко-анамнестичного статусу, параметрів ліпідного та вуглеводного обмінів, структурно-функціонального стану серця та судин, диссинхронії міокарда у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН. Доведено, що нестабільний перебіг ХСН асоційований з в 1,2 рази більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД2-го типу, в 1,6 рази більш високою частотою спадковості, обтяженої за ЦД 2-го типу, наявністю більшої частоти в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь і політопної шлуночкової екстрасистолії, достовірно більш високими рівнями САТ та ПАТ, більш вираженою ендотеліальною дисфункцією (зниженим рівнем EDD), гіршим станом систолічної та діастолічної функцій LV, та достовірно більшими рівнями атерогенних фракцій ліпідів та глікемії.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований додатковий спосіб прогнозування варіанту перебігу ХСН, який заснований на предикторній цінності значень EDD, індексу НОМА і ПАТ, може використовуватися в практичній діяльності терапевтами, кардіологами, ендокринологами та лікарями загальної практики, що сприятиме підвищенню ефективності оцінки прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF.

Доведено доцільність динамічного контролю за показниками ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій, індексу НОМА і ПАТ, які приймають участь у формуванні прогнозу перебігу ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН зі збереженою LV EF.

Обґрунтовано необхідність ретельного збору та аналізу анамнестичних даних пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу, що включають не тільки тривалість ІХС та ЦД2-го типу, наявність епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії, формування патологічного зубця Q при перенесеному інфаркті міокарда, наявність спадковості, обтяженої ЦД 2-го типу, а також негативну динаміку клінічного стану на більш ранніх етапах перебігу коморбідності – до візиту до лікаря.

Доведено необхідність динамічного ультразвукового дослідження серця з уточненням стану систолічної та діастолічної функцій LV і обов'язковими визначеннями LV EF, діастолічного розміру лівого передсердя та параметрів доплерівського дослідження – співвідношень E / A та E / e' , рівня середнього тиску в легеневій артерії (РА МР), часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення LV серця (Dt).

Обґрунтовано доцільність повторної динамічної оцінки показників ліпідного та вуглеводного обмінів, насамперед визначення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та всіх основних чотирьох показників вуглеводного обміну – глікемії натщесерце, HbA_{1c}, індексу НОМА та рівня постпрандіальної глікемії.

Аналіз змісту дисертації. Робота за своєю структурою відповідає вимогам, встановленим МОН України, до оформлення дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Вона збудована за загальновизнаним планом та включає: вступ, огляд літератури, клінічну характеристику хворих і методів дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та додатки. Робота ілюстрована 33 таблицями, 13 рисунками. Список використаних джерел містить 264 найменування, з них 221 кирилицею та 43 латиницею.

У вступі здобувачем обґрунтована актуальність дослідження, сформульована мета, завдання дослідження, визначається об'єкт та предмет дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, зазначена апробація і повнота висвітлення результатів дослідження.

Розділ 1 присвячений аналізу сучасних даних літератури за досліджуванним питанням. Розглядаються основні проблемні аспекти перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, а саме показники структурно-функціонального стану серця при різних варіантах ХСН, вплив порушень ліпідного та вуглеводного обмінів на перебіг ХСН, характеристика чинників ризику несприятливого перебігу ХСН у даної категорії хворих.

Огляд складений у логічній послідовності аналізованих джерел інформації, викладений з достатньою повнотою, з використанням 264 літературних джерел, переважно англومовних.

Розділ 2, в якому охарактеризовані обстежені пацієнти та методи дослідження, свідчить про наявність достатнього фактичного матеріалу - обстежено 100 пацієнтів чоловічої статі з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2-го типу віком від 50 до 70 років, які мали в анамнезі інфаркт міокарда, ХСН не вище II ФК, $LV\ EF \geq 50\%$, $NT-proBNP \geq 125$ пг/мл.

Через 12 місяців наприкінці періоду спостереження в залежності від перебігу ХСН хворі були розподілені на 2 групи: група I ($n = 66$) – пацієнти зі стабільним перебігом ХСН, а саме із поліпшенням систолічної та діастолічної функцій серця та група II ($n = 34$), яка в свою чергу, була розподілена на три підгрупи в залежності від характеру несприятливого перебігу ХСН: II а ($n = 7$) - пацієнти, які померли протягом року спостереження, II б ($n = 13$) - пацієнти зі зниженням $LV\ EF$ до кінця дванадцятого місяця спостереження, II в ($n = 14$) - пацієнти з порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження.

Обстеження проводилось під час включення у дослідження після курсу терапії в стаціонарі та через 12 місяців після призначення симптоматичного лікування та включало збір та аналіз скарг, даних анамнезу хвороби та життя, оцінку родинного анамнезу. Акцентували увагу на кількості перенесених ІМ та їх типах, наявності спадковості у родині за ІХС та ЦД 2-го типу, а також на тривалість цих захворювань. Паління визначалось, як фактор ризику щодо

перебігу захворювання. Фізична активність хворого оцінювалась як задовільна або знижена. Проводився тест 6-хвилинної ходьби для оцінки толерантності до фізичного навантаження. Лабораторні методи дослідження включали визначення показників ліпідного та вуглеводного обмінів та NT-proBNP, як маркера ХСН.

Оцінювалися найбільш інформативні показники ультразвукового дослідження, такі як: LV EDV, LV ESV, LALD, LV EF, SV, Dt, IVRT, E / A, E / e', PA MP. Методика виявлення ДМ виконувалась відповідно до рекомендацій Gorcsan J, et al. (2010). Визначали також ендотелійзалежну вазодилатацію плечових артерій в пробі з реактивною гіперемією. Тривалість спостереження становила 12 місяців.

Групи хворих репрезентативні. Дана повна характеристика досліджуваних хворих, докладно описані методики, за допомогою яких досягалося рішення поставленої мети; детально викладені сучасні методи статистичної обробки результатів, які обрані для вирішення поставленої мети та сформульованих завдань дослідження.

Розділ 3 містить дані щодо особливостей клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного та вуглеводного обмінів та структурно-функціонального стану серця та судин при стабільному та несприятливому перебігу хронічної серцевої недостатності та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. За результатами дослідження доведено, що хворі ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та збереженою LV EF серця в умовах різних варіантів нестабільного перебігу ХСН мали певні відмінності у ряді вихідних значень клініко-лабораторних параметрів, при цьому летальний результат асоціювався з перенесеним Q-позитивним ІМ і епізодами мерехтіння передсердь в анамнезі, більшим ступенем атерогенної дисліпідемії, тенденціями до зниження глікемії натщесерце і до підвищення рівня постпрандіальної глікемії, більш вираженими процесами ремоделювання серцево-судинної системи у вигляді достовірно меншої величини LV EF з її значенням менше 60%, збільшення діастолічного розміру лівого передсердя більше 39 мм і тенденцією

до зниження ступеня EDD плечових артерій.

Розділ 4 містить результати проведеного аналізу динаміки клініко-лабораторних показників та показників ультразвукового та доплерівського дослідження серця та судин у хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом ХСН та його варіантами у вигляді прогресування систолічної або діастолічної дисфункції, а також виявлені за допомогою методу дисперсійного аналізу впливи рівня досліджуваних лабораторних показників на структурно-функціональний стан серця та судин при різних варіантах перебігу ХСН. Наведено дані щодо можливості прогнозування несприятливого перебігу ХСН та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Доведено, що несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження систолічної функції LV серця асоціювався з наростанням порушень діастолічного наповнення LV і зниженням толерантності до фізичних навантажень. Несприятливий перебіг ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу у вигляді зниження діастолічної функції LV серця асоціювалося з наростанням ступеня діастолічних розладів і тенденцією до зниження толерантності до фізичних навантажень.

У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та збереженою LV EF на стан систолічної та діастолічної функції LV значний вплив мають глікемія натщесерце та рівень HbA_{1c}, що свідчить про важливу роль супутнього ЦД 2-го типу в ремоделюванні серця у даної категорії хворих.

На підставі ультразвукового дослідження плечових артерій, вимірювання ПАТ, визначення вмісту в крові інсуліну та розрахунку індексу НОМА, дисертанткою доведена можливість визначення несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу.

На підставі проведених досліджень було розроблено алгоритм прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з використанням методу логістичної регресії та методу послідовного аналізу Вальда, який з високою чутливістю та специфічністю дозволяє

прогнозувати несприятливий перебіг ХСН та його варіанти і вигляді прогресування систолічної або діастолічної дисфункції впродовж року

Розділ 5 присвячений аналітичному обговоренню результатів дослідження у зіставленні з даними літератури.

Слід зазначити, що кожний розділ дисертаційного дослідження закінчується відповідними висновками, які акцентують увагу читача на основних здобутках дисертантки.

Обґрунтованість наукових положень дисертації та їх достовірність. Обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій обумовлена достатньою кількістю обстежених хворих (100 пацієнтів чоловічої статі з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2-го типу), що лікувались на базі терапевтичного відділення КНП "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова" ХМР.

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, статистично обґрунтовані та логічно впливають з отриманих результатів дослідження. В дисертації використано достатню кількість літературних джерел, що свідчить про кропітку роботу дисертантки та вміння інтерпретувати сучасні погляди науковців на проблему.

Отримані в дослідженні дані мають теоретичне та практичне значення в клініці внутрішніх хвороб. Основний науковий результат роботи полягає в прогнозуванні несприятливого перебігу ХСН та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2-го типу. Отримані результати впроваджено у роботу терапевтичних відділень КНП "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова" ХМР, КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР, КНП «Міська поліклініка №8» ХМР та в навчальний процес кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Повнота викладення результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи достатньо повно відображені у текстах наукових публікацій, за матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 3 статті у фахових наукових виданнях, що рекомендовані МОН України (2 одноосібно), 1 стаття у зарубіжному виданні, 1 – у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 4 тези у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Автореферат адекватно відбиває всі основні положення дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до роботи не має. Є окремі стилістичні помилки та не загально визнані скорочення, що декілька утруднюють її читання. Однак ці зауваження не є принциповими і ні в якому разі не впливають на її позитивну оцінку.

В процесі рецензування роботи виникло декілька запитань до здобувачки:

1. Чим Ви можете пояснити прогресування ХСН у хворих з коморбідністю ІХС та ЦД 2 типу в разі збереження фракції викиду?

2. Як на Вашу думку, які метаболічні зсуви при ЦД 2 типу є найбільш негативними та суттєвими для розвитку дисметаболічної кардіоміопатії як одного із попередників розвитку ХСН?

3. В чому Ви бачите перспективи подальшого дослідження перебігу ХСН у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД 2 типу?

Висновок

Дисертаційна робота Висоцької Катерини Юріївни «Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу», виконана під керівництвом професора Більченка Олександра Вікторовича, є завершеним науковим дослідженням, яке містить нове рішення актуального завдання - прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу. За своєю

актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидат медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри загальної практики –
сімейної медицини та внутрішніх хвороб
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професорка



Л.М. Пасієшвілі