

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», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота К. Ю. Висоцької присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми – прогнозуванню перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. На сьогодні ХСН, попри успіхи терапії, переростає в глобальну епідемію, яка відзначається зловісним прогнозом та значним соціально-економічним тягарем, а її поєднання із ЦД2-го типу асоційоване з більш поганим прогнозом.

На сьогодні не існує конкретних рекомендацій щодо ведення пацієнтів ХСН із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка ((ХСНзбФВЛШ), які страждають на ЦД, але ця категорія хворих потребує ретельної уваги у зв'язку з несприятливим прогнозом.

Одним із напрямків покращення результатів моніторингу, ведення та лікування пацієнтів з особливим фенотипом захворювання в умовах ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу може бути раннє спостереження за хворими на щодо визначення маркерів, які обумовлюють варіанти перебігу ХСНзбФВЛШ.

Виходячи з цього була сформульована мета дослідження - 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 згідно 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).

Наукова новизна роботи.

У цій частині дисертації та автореферату авторка уточнила, доповнила, вперше отримала наукові дані щодо тих завдань, що були поставлені в даній роботі. Однак мені б хотілося акцентувати увагу ось на якому моменті, а саме на запропонованому способі визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, який дозволяє на підставі визначення пульсового артеріального тиску (ПАТ), ступеню ендотеліязалежної вазодилатації плечових артерій (EDD) та індексу інсулінорезистентності (НОМА) визначити при ХСН II ФК у пацієнтів зі збереженою LV EF несприятливий прогноз перебігу ХСН впродовж року (деклараційний патент України на корисну модель №140461 «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу». А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).

Отримано нові наукові дані про предикторне 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 перенесеному 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. Встановлено, що нестабільний перебіг ХСН асоційований з сукупною наявністю клініко-інструментальних ознак: більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД2-го типу (в 1,2 рази), більш високою частотою спадковості (в 1,6 рази), 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 при первинному огляді, 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 (PA MP), 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.

Як свідчить детальний аналіз представленої наукової роботи, виконана дисертація побудована класично, викладена українською мовою на 173 сторінках машинописного тексту, 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 здобувачкою обґрунтована актуальність теми, якій вона присвячена, міститься мета та завдання роботи, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувачки, інформація про публікації та апробацію результатів роботи.

У розділі 1 був проаналізований стан вивчення проблеми в світі, для чого було проведено бібліографічне дослідження різноманітних джерел: монографії за темою дисертації, міжнародні керівництва і гайдлайни, повнотекстові статті у інтернет-системі Medline, публікації у вітчизняних часописах за темою дослідження за останні 10 років.

Розділ написаний літературною мовою в традиційному вигляді, де авторка розкриває сучасний стан поглядів на 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 достатньої кількості літературних джерел, переважно англomовних.

У розділі 2 представлена наукова гіпотеза дослідження, розкритий дизайн роботи, критерії відбору пацієнтів, використані сучасні методи дослідження. Обсяг методів дослідження та статистичної обробки відповідає поставленим завданням та сучасним вимогам.

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 ХСН та його

варіантів у зазначеного контингенту хворих. Зазначено, 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 інфарктом міокарда і епізодами мерехтіння передсердь в анамнезі, більшою виразністю атерогенної дисліпідемії, тенденціями до зниження глікемії натщесерце і до підвищення рівня постпрандіальної глюкози, більш вираженими процесами ремоделювання серця та судин у вигляді достовірно меншої величини LV EF з її значенням менше 60%, збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і тенденцією до зниження ступеня EDD плечових артерій.

У розділі 4 наводяться результати аналізу динаміки клініко-лабораторних показників та показників ультразвукового та доплерівського дослідження серця та судин при сприятливому та несприятливому перебігу ХСН та його варіантів, а саме прогресування систолічної або діастолічної дисфункції, а також наводяться дані дисперсійного аналізу впливів рівня показників ліпідного та вуглеводного обмінів та 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.

Результати проведеного дослідження склали підґрунтя для створення алгоритму прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу з використанням методу логістичної регресії на підставі ультразвукового дослідження плечових артерій, вимірювання ПАТ, вмісту в крові інсуліну та розрахунку індексу НОМА та з використанням методу послідовного аналізу Вальда визначити значення лабораторних показників (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та показників УЗД серця та судин (SV, E / e', LV ESV), який з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати 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 дисертанта.

Вважаю за необхідне відзначити, що методи дослідження, які використовує автор, є сучасними та відповідають поставленій меті та завданням. Оформлення ілюстративного матеріалу – таблиць і рисунків – проведено з використанням сучасних комп'ютерних програм, що слід віднести до позитивних моментів дисертації.

Як свідчать результати проведеного рецензування, власні дані викладені послідовно і методологічно правильно, належно проведена авторкою рандомізація груп дослідження дає можливість вважати їх однорідними та репрезентативними, що дозволило коректно застосувати статистичні методи обробки результатів, сформулювати статистичні залежності, забезпечити точність, однозначність трактування та достовірність наукових результатів.

Обґрунтованість наукових положень дисертації та їх достовірність.

Дисертація Висоцької К.Ю. є закінченим науковим дослідженням, яке базується на результатах достатньої кількості власних спостережень, отриманих автором. Чіткий дизайн дослідження, обраний для досягнення мети, чітке формулювання завдань, що відповідають меті роботи, значний обсяг досліджень, сучасний рівень використаних наукових методів дослідження, адекватність застосованих статистичних методів аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладення результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи достатньо повно відображені у 10 наукових публікаціях, у тому числі 3 наукових статтях у фахових виданнях,

рекомендованих МОН України (2 одноосібно), 1 наукова стаття у зарубіжному виданні, 1 – у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus, а також 4 тези - у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці.

Обґрунтованість висновків робить доцільним використання і впровадження результатів роботи в практику відділень, що надають допомогу хворим на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу із хронічною серцевою недостатністю.

Недоліки дисертації та автореферату і зауваження щодо їх змісту та оформлення.

Зауважень принципового характеру щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. В порядку дискусії хотілося би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи спостерігалася у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу надмірна вага або ожиріння? Якщо так, то з якою частотою? Як на Вашу думку, наявність $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$ може впливати на прогноз ХСН у зазначеної категорії хворих?

2. Яку терапію з приводу ЦД 2-го типу отримували досліджувані хворі? Чи було простежено взаємозв'язок антидіабетичних препаратів з прогресуванням ХСН?

3. З якою частотою, на Вашу думку, потрібно проводити моніторування пульсового артеріального тиску та ступеню ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій для оцінки прогноза ХСН хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2-го 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 доктора медичних

наук, професора Більченка Олександра Вікторовича, є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливого наукового завдання - прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом дослідження клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного та вуглеводного спектру, структурно-функціонального стану серця та судин та їх взаємозв'язків та створення математичної моделі прогнозування несприятливого перебігу ХСН та його варіантів.

Дисертація 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 автор Висоцька Катерина Юріївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидат медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

заступник директора з наукової роботи,
зав. відділом вивчення процесів старіння і
профілактики метаболічно-асоційованих захворювань
ДУ "Національний інститут терапії
імені Л.Т.Малої НАМН України"
Доктор медичних наук, професор

Колеснікова О.В.

