

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини № 3 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» Коваль Олени Акіндинівни на дисертаційну роботу Горди Ігоря Івановича «Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія.

Актуальність теми дослідження

Дисертаційна робота Горди І.І. присвячена дослідженню гострої декомпенсованої серцевої недостатності (ГДСН), яка постала сьогодні як актуальна проблема не тільки кардіології, а терапії в цілому, оскільки розвиток цього ускладнення є частою результуючою ураження вісі серце-нирки. В останні роки з введенням поняття “кардіоренальний синдром” та розробкою його класифікації покращилося розуміння впливу стану нирок на розвиток ускладнень ГДСН і виживання хворих, з іншого – в Україні практично відсутні результати наукових досліджень в цьому напрямку за виключенням 2-х невеликих реєстрових досліджень. Між тим за багатьма базовими показниками здоров'я населення, як то госпітальна та загальна смертність, соціальні витрати на госпіталізацію, спостереження та лікування, ГДСН займає одну з провідних позиції як в Україні, так і у цілому світі.

Хворі з ГДСН у своїй більшості мають так званий “теплий та вологий” фенотип з вираженим венозним застоєм в обох колах кровообігу (конгестією) без порушення кровопостачання, що визначає як пріоритетну ціль проведення деконгестивної терапії, а саме використання діуретиків та вазодилітаторів. Незважаючи на її убіквітарність, патофізіологічні засади та акценти такої терапії в цій когорті хворих з ГДСН, її спрямованість на переважне використання або диуретиків, або нітратів досі не з'ясовані.

Дискутабельним на теперішній час є питання щодо оптимального маркера дисфункції нирок, оскільки згідно сучасних даних рівень креатиніну плазми не завжди асоційован з погіршенням прогнозу та перебігу ГДСН. Навпаки, покращення виходів захворювання при адекватному призначенні модуляторів РААС та САС з поліпшенням клінічного перебігу та виходу захворювання може призводити до деякого підвищення його рівня.

Здобувач спрямував свої зусилля на детальне патофізіологічне дослідження з удосконаленням встановлення типу та значущості ПФН у найбільш частій категорії хворих з ГДСН, а саме “теплих та вологих”, що обгунтовано провідним патогенетичним фактором розвитку ГДСН у цієї групи - конгестією з метою підвищення ефективності стратифікації та вибору і порівняння схем лікування: “нітрат-центричної” та “діуретик-центричної” стратегії декогестії. Окремим аспектом проведеного дослідження слід відзначити новітнє та детальне вивчення ролі NGAL як маркера гострого тубулярного некрозу, його взаємозв'язок з динамікою рівня креатиніну та NT-proBNP, як традиційних маркерів оцінки функції серця та нирок у хворих на ГДСН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України «Патофізіологічні механізми та нові підходи до лікування різних клінічних форм» (номер державної реєстрації 0112U003502).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовано у дисертації, їх вірогідність. Дисертаційна робота базується на проспективному та ретроспективному обстеженні 357 хворих на ГДСН, що були госпіталізовані в відділення інтенсивної терапії або кардіологічні відділення. Дисертантом цілком слушно було проведено ретроспективне дослідження проблеми ГДСН, її діагностики, госпітального перебігу та виходів в госпітальних умовах України, оскільки

такі дані практично відсутні, а їх конче бракує для подальшої розробки проблеми удосконалення стратифікації та лікування. В обох групах вік, стать та наявність супутньої патології були статистично порівняними. Кількість хворих у цілому та в окремих групах є репрезентативною, що дозволило застосувати адекватні статистичні методи, провести глибокий аналіз отриманих даних та зробити переконливі висновки.

Використані дисертантом методи дослідження відповідають меті і завданням дослідження, є достовірними, сучасними і достатніми для формулювання наукових положень роботи. Дисертаційну роботу виконано на сучасному методичному рівні з застосуванням високоінформативних інструментальних та лабораторних методів дослідження, які включають ЕхоКГ, вимірювання ЦВТ, визначення кардіальних маркерів конгестії NT-proBNP, маркерів ПФН с розрахунком ШКФ та гострого тубулярного ушкодження - NGAL. Заслуговує на особливу увагу щодо підвищення наукової значущості та вірогідності спрямування патофізіологічних змін обґрунтування строків динамічного спостереження за вищезазначеними параметрами. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» та Microsoft Office Exel-2013, які забезпечили високу вірогідність отриманих результатів, на підставі яких автор обґрунтував головні положення роботи, висновки та практичні рекомендації.

Висновки відповідають завданням дослідження, відображають суть роботи, наукову новизну дослідження щодо модернізації діагностики і поглибленої характеристики порушення функції нирок, структурно-функціональних змін серця у хворих на ГДСН, що дозволило підвищити якість їх стратифікації та практично оцінити переваги “нітрат-центричної” стратегії лікування в порівнянні з “діуретик-центричною” на підставах глибокого аналізу зв’язку клінічних симптомів, перебігу, виходу захворювання з патофізіологічними змінами функцій нирок та серця. **Результати дослідження були впроваджені в навчальний процес кафедри**

внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, а також в клінічну практику роботи відділень інтенсивної терапії та реанімації та кардіологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше детально висвітлено деталі патофізіологічного зв'язку хронічної хвороби нірок (ХХН) у хворих з ГДСН з її впливом на окремі симптоми конгестії, а також інтегральних клінічних індексів її оцінки поряд з кількісними ехоКГпоказниками конгестії (Е/Е') та NTproBNP.

Вперше, завдяки динамічним дослідженням, звернуто детальну увагу на стандартизацію підходу до визначення та частоти погіршення функції нирок (ПФН) при ГДСН. Дисертантом вперше встановлено, що в цій групі теплих та вологих “ хворих з ГДСН вона пов'язана з вірогідним підвищенням частоти основних НССП, наростанням важкості симптомів тільки у хворих з ознаками супутнього тубулярного ушкодження з підвищенням рівня NGAL за 48 годин після надходження. Встановлено, що найгірші виходи та перебіг захворювання спостерігаються у хворих зі зниженою (<60 мл/хв) ШКФ при надходженні до стаціонару. Детальний аналіз патофізіологічного підґрунтя стану “теплих і вологих хворих” з ГДСН дозволив запропонувати та довести доцільність використання у них “нітрат-спрямованої” стратегії деконгестії.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота Горди І.І. має суттєве значення для повсякденної клінічної практики у невідкладній кардіології. Дисертантом аргументовано доведено доцільність повторного визначення сироваткового креатиніну з урахуванням важливості його підвищення не менш ніж на 26,5 мкмоль/л, рівня NGAL за 48 годин після надходження і початка терапії, поряд з ініціальним рівнем ШКФ < 60 мл/хв для визначення наявності та суттєвого негативного впливу наявного ПФН на перебіг захворювання та ефективність деконгестивної терапії, а також для висновку її акцентів на “нітрат-центрованість”.

Практична цінність дисертаційної роботи Горди І.І. підтверджується тим, що отримані результати дослідження були впроваджені в практичну роботу профільних відділень Олександрівської лікарні м. Києва, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертація І.І. Горди викладена на 172 сторінках машинопису, з них основний текст складає 140 сторінок, що відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота побудована у традиційному академічному стилі Оформлення дисертаційної роботи відповідає існуючим вимогам та не викликає зауважень. Робота ілюстрована 5 рисунками та містить 24 таблиці, складається зі вступу, розділу огляду літератури, матеріалів та методів дослідження п'яти розділів власних спостережень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який включає 173 публікації, з яких 154 – латиницею.

Вступ дисертаційної роботи містить усі необхідні складові. У ньому розкрито актуальність теми дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі дослідження, вказано на наукову новизну та практичне значення роботи, відображено особистий внесок дисертанта, наведені дані відносно впровадження, апробації та публікації матеріалів дисертації.

У першому розділі детально проаналізовані сучасні літературні джерела та дана оцінка сучасного стану проблеми епідеміології, діагностики ПФН, сучасному визначенню її важкості та основних підходів до лікування ГДСН з акцентом на деконгестивну терапію. Розділ базується на достатній кількості проаналізованих робіт та обґрунтовує доцільність та необхідність проведення дисертаційного дослідження. Огляд літератури продуманий, читається з непідробним інтересом, його викладено чітко та послідовно. Список використаних джерел оформлено згідно до чинного стандарту.

У другому розділі наведена детальна клініко-інструментальна

характеристика обстежених хворих на ГДСН, описані критерії включення та виключення до дослідження у відповідності до вимог біомедичної етики. У розділі обґрунтовано вибір методів дослідження, викладена їх суть, наведені методи статистичної обробки отриманих результатів, які відповідають сучасним вимогам.

Третій розділ висвітлює результати ретроспективної частини дослідження: детальної клінічної характеристики послідовно залученою групи хворих ГДСН, що мінімізує суб'єктивність висновків автора, аналізу віддалених виходів захворювання, зв'язку особливостей клініко-лабораторних та інструментальних показників в залежності від статі з ретельністю оцінки симптомів, повноти обстеження та проведеного лікування в умовах звичайної клінічної практики. Здобувачем встановлено, що розвиток госпітальної летальності склав 6,9%, що співпадає з основними закордонними реєстрами подібних груп хворих, проаналізовано недоліки лікування, більшою мірою недостатню активність деконгестивної терапії, недосягнення ефективної корекції тахікардії, велику частоту та значущість ПФН зі зніженням СКФ < 60 мл/хв, яка мала місце у 58,7% хворих.

У четвертому розділі, викладено результати аналізу зв'язку ХХН у хворих з ГДСН з вираженістю клінічних та гемодинамічних ознак конгестії, маркерами гострого пошкодження нирок в залежності від ефективності подальшою деконгестивної терапії протягом госпіталізації. Автором переконливо продемонстровано можливість та інформативність детального аналізу клінічних проявів конгестії за основними міжнародними індексами Lala, Gheorghide в динаміці, їх тісний зв'язок з одного боку з кінцевим діастолічним тиском у лівому шлуночку (E/E'), розтягненням камер серця (NTproBNP), та показниками, що характеризують наявність, глибину та постійність порушення функції нирок з іншого боку, і визначальне значення зниженої СКФ під час надходження хворого.

У п'ятому розділі проаналізована частота, клінічна значущість і предиктори погіршення функції нирок у "теплих та вологих" хворих з ГДСН з урахуванням його зворотності. Останній підход є визначальним, оскільки за перебігом захворювання, його несприятливими виходами група з минулим ПФН має більш сприятливий прогноз, що вірогідно не відрізняється за багатьма показниками від такого у хворих з ГДСН без погіршення функції нирок протягом госпіталізації.

У шостому розділі, що складається з двох підрозділів, дисертантом проаналізовані фенотипи погіршення функції нирок у хворих з ГДСН в залежності від якісних особливостей залучення тубулярного апарату нирок з виникненням його гострого ушкодження, яке визначалося автором на основі динамічного спостереження за рівнем NGAL у плазмі крові з вирішальним значенням збільшення цього показника за 48 годин не менш від 15% та підсумку результатів ефективності деконгестивної терапії.

Всі розділи власних досліджень закінчуються обговоренням результатів та посиланням на публікації автора, в яких висвітлені основні положення розділів. Далі представлені розділ обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Дисертація написана літературною українською мовою та легко читається.

Висновки представлені в дисертації є змістовними, обґрунтованими та науково виваженими, в повному обсязі відповідають меті та завданням, а також цілком відображають отримані результати дослідження та основні положення, що виносяться на захист.

Практичні рекомендації є чіткими, ґрунтуються на результатах проведеного дослідження та є доцільними для застосування в щоденній клінічній практиці закладів охорони здоров'я.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих роботах. Результати дисертаційної роботи відображені у 15 наукових роботах, з них 6 опубліковані в провідних фахових наукових виданнях

України, 9 тез доповідей, одна стаття написана здобувачем одноосібно.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на 11 наукових з'їздах, конгресах та науково-практичних конференціях, в тому числі на щорічних конгресах Європейського та Українських товариств кардіологів, фахівців з серцевої недостатності.

Зауваження щодо змісту дисертації.

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципових зауважень не виникло, проте звертає увагу наявність дуже складне будування деяких таблиць, яке одначе чітко висвітлює складні патофізіологічні зміни у обстежених в динаміці. Також слід відмітити, не заперечуючи значущості висновків щодо доведеності “нітрат-центричної” терапії у “теплих та вологих” хворих з ГДСН велику частоту наявності АСК у лікуванні цих хворих як у ретроспективній, так і особливо проспективній частині дослідження, що цьому факту автор не приділив достатньої уваги під час аналізу результатів.

Необхідно відзначити, що зауваження щодо оформлення дисертації носять мінімальний характер за рахунок чікості викладення та вільного володіння літературною мовою та логічного стрункого висвітлення взаємовідносин вісі” серце-нирки”.

У порядку наукової дискусії хотілось би отримати відповіді дисертанта на наступні питання:

1. Ви переконливо довели доцільність “нітрат-центричної” “стратегії” у “теплих та вологих” хворих з ГДСН. Але ця стратегія також не позбавлена побічних небажаних дій рикошету, зокрема активації САС та тахікардії. Чи згодні Ви з цією думкою і чи не вважаєте за потрібне більш активну терапію для корекції ЧСС за рахунок івабрадину у хворих з синусовим ритмом та невідміну ББ у останніх, або акцент на їх поєднання у першій групі хворих?

2. Як Ви гадаєте, чи може акцентуація саме на використання торасеміду, більш подовжена інфузія на відміну від болюсів, сприяти кращим виходам хворих з використанням “діуретик-центричної” терапії, як то стверджує проф Felker?
3. Чого для аналізу рівня NGAL Ви обрали саме критерій підвищення більше за 15%?

Одночасно хотілося б підкреслити, що вищевказані зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи Горди І.І., не носять принципового характеру і в цілому не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

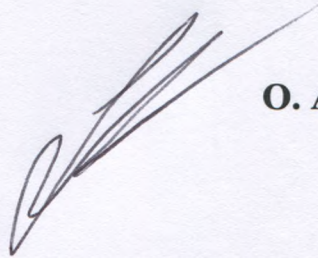
Висновок

Дисертаційна робота Горди Ігоря Івановича «*Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності*», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 - кардіологія, є самостійною і завершеною науковою роботою, яка містить вирішення актуальної наукової задачі сучасної кардіології – покращення ефективності стратифікації “теплих та вологих” гемодинамічно стабільних хворих з ГДСН та обранню найбільш ефективної та безпечної безпосередньої стратегії терапевтичної деконгестії.

За актуальністю, науковою новизною, сучасним методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Горди І.І. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», які затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.) Державної атестаційної комісії України до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а сам дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня

кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент
професор кафедри
внутрішньої медицини №3
Дніпропетровської
державної медичної академії,
доктор медичних наук, професор



О. А. Коваль

