

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 Горбачової Віри Вікторівни «Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність теми. Кількість хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) постійно зростає. Це стосується практично всіх країн світу. Лише в Україні за даними першого національного зрізового дослідження UNIVERS орієнтовна кількість хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) серед дорослого населення складає 1,5 мільйони. За даними Європейського реєстру (2017) однорічна смертність при ХСН складає 7.2%, а 5-8 річне виживання гірше, ніж при більшості видів раку. Це є причиною активного дослідження різних аспектів розвитку та прогресування ХСН. Одним із головних напрямків є уточнення можливих патогенетичних механізмів цього страждання. Значний інтерес в цьому плані викликає феномен залізодефіциту (ЗД). З ним може бути пов'язано порушення не тільки у системі відтворення гемоглобіну, але функціонування багатьох ферментних систем, які приймають участь практично у всіх видах обміну речовин в організмі людини, що поглиблює вплив таких етіологічних чинників як ІХС та ДКМП і відповідно може сприяти розвитку і прогресуванню ХСН. Однак, в цій ділянці і досі ще існує багато нерозв'язаних проблем, зокрема щодо розповсюдженості ЗД серед мешканців України та його впливу на виникнення анемії та виживаність пацієнтів з ХСН, особливо при її систолічній формі. З цього приводу існує небагато публікацій. Немає обґрунтованих простих і доступних до відтворення методів

дослідження, які б дозволяли запідозрити наявність ЗД і додатково обстежити хворого, адже анемія це не обов'язкова його ознака. Вивчення у зазначеному вище сенсі перебігу ХСН із зниженням фракції викиду лівого шлуночка при наявному ЗД та при його відсутності робить тему представленої дисертаційної роботи актуальною і своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконана в ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска” НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу серцевої недостатності і відповідає темі відділу «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» з № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Дисертант була співвиконавцем зазначеної теми.

Наукова новизна отриманих даних. В представленій роботі висвітлено ряд інформаційно нових положень. Зокрема, визначено, що не дивлячись на наявний ЗД у 62% хворих з ХСН і зниженою ФВЛШ жителів України клінічно значима анемія має місце лише в 29% випадків. Наслідком є значне погіршення якості життя вже при розвитку функціонального ЗД і воно є іще гіршим при абсолютному ЗД, навіть при відсутності анемії. В основі даного феномену негативні гемодинамічні зсуви та зміни у стані процесів пероксидації, системного запалення, обміну глюкози тощо. Це дозволило автору дослідити і виділити найбільш інформативні при систолічній ХСН показники обміну заліза, якими виявились ступінь насичення трансферину залізом (НТЗ) та плазмовий рівень заліза (ПЗ). Чітко показано роль ЗД, як фактора, що погіршує виживаність зазначених пацієнтів. Встановлено також, що рівень виживаності пацієнтів із ХСН при ЗД і при відсутності останнього можуть, певною мірою, відбивати біомаркери системного запалення, оксидантного стресу та плазмовий рівень NTproBNP. Крім того розроблено чіткі критерії, які ґрунтуються на фізичній спроможності пацієнтів (стандартизований тест на витривалість

чотирьохголового м'язу стегна), які дозволяють запідозрити наявність у них ЗД і відповідно дообстежити. Отриманню вищезазначених даних сприяло довготривале (12-27 місяців) спостереження обстеженої популяції хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Автор рекомендує для скринінгу осіб із ЗД всім хворим із систолічною ХСН проводити незалежно від наявності чи відсутності ознак анемії стандартизований тест на витривалість чотирьохголового м'язу стегна, що дозволить вибрати пацієнтів, яким потрібно визначити НТЗ або рівень плазмового заліза.

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

Наукова робота ґрунтується на достатній кількості спостережень – було обстежено 134 пацієнта з ХСН та ФВ ЛШ < 40 %, II – IV ФК за NYHA. Етіологічними чинниками були ІХС - 77% випадків або ДКМП -23%; розподіл за статтю: 113 (83 %) чоловіків та 21 (15 %) жінок. Медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 років. Залізодефіцитний стан було діагностовано у 83 хворих (61,9%).

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.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота викладена українською мовою. Повний текст дисертації складає 176 сторінок друкованого тексту, вона ілюстрована 20 таблицями і 33 рисунками. Список використаних джерел містить 193 найменувань, з них 16 кирилицею і 177 латиницею.

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.

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 перевищує рекомендований. Автор дає оцінку відомим фактам щодо соціальних наслідків ХСН, етіології та патогенетичних особливостей розвитку та прогресування ХСН, ефективності різних підходів до лікування. Описується вклад у ці процеси залізодефіциту та анемізації у пацієнтів. В цілому складається враження, що автор досконально вивчив цю проблему перед початком дослідження за темою дисертації, хоча приведено інформацію, яка може бути видаленою оскільки вона є надмірною відносно теми дисертаційної роботи..

Другий розділ присвячено загальній характеристиці дослідження, де приведено критерії включення і не включення пацієнтів в дослідження. Описано використані інструментальні та біохімічні методи обстеження та процес математичного аналізу з детальним викладанням методики, що застосовувалася для аналізу довготермінового виживання у досліджуваних хворих. Наведено запропоновані автором схеми лікування, ефекти яких в подальшому аналізувались.

В третьому та четвертому розділі розглянуто клінічні, фенотипологічні та інструментальні, а саме ехокардіографічні, показники у хворих з ХСН із різним станом обміну заліза за наявності і відсутності ЗД та анемії. На мій погляд, цих два розділи можна об'єднати в один, адже в них послідовно розглядаються клініко-фізіологічні явища, які мають тісний зв'язок. Цікавими є статистичні дані відносно розповсюдження в українській популяції ЗД і формування клінічно значимої анемії при ХСН із зниженою ФВ. Показано тісний зв'язок ЗД та негативних зсувів в обміні заліза, структурно-функціональних показників міокарду і відповідно погіршення фізичної

спроможності пацієнтів. Вперше у представників жіночої та чоловічої статі виділено два найбільш інформативних показника ЗД в дослідженій клінічній групі, а саме рівень сироваткового заліза та насичення трансферину залізом. Це дозволило, опираючись на них та їх зв'язки з іншими дослідженими параметрами шляхом застосування сучасних математичних методів розробити предиктори ЗД. Останні представлено в Розділі 5.

В подальшому було уточнено які з них є незалежними. Дослідження було лонгітудинальним (спостереження за станом хворих до 27,5 місяців), що дозволило використати отримані дані не тільки в прогностичному плані, але й побудувати криві виживаності хворих. В Розділі 6 розглянуто які з предикторів в найбільшій мірі можуть бути інформативними відносно виживаності пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ при наявному ЗД і без нього. Виявлено предикторну важливість відносно прогнозу виживаності тесту розгинання нижньої кінцівки, обґрунтовано його практичне застосування в клінічній практиці.

Сьомий і восьмий Розділи теж можуть бути об'єднані, адже в них послідовно розглядаються інформативність клініко-інструментального обстеження та можливість прогнозування досягнення проміжних контрольних точок і виживаності у пацієнтів при наявності і/або відсутності ЗД (функціонального і абсолютного) та анемії у обстеженого контингенту. Звертається увага на важкість стану гірший прогноз при абсолютному ЗД, навіть при відсутності клінічно значимої анемії. Загальне зауваження до всіх розділів – потрібна корекція назви та групування показників ряду таблиць та графіків.

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.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Матеріали дисертації знайшли відображення у 10 наукових працях, зокрема опубліковано 6 статей (5 - в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 – у закордонному виданні) та 4 тези доповідей на наукових конференціях і конгресах.

Недоліки, зауваження і побажання. Принципових зауважень немає, однак слід звернути увагу на відносну складність деяких таблиць. В плані дискусії вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. Чим можна пояснити отримані дані щодо відсутності зв'язку між наявністю залізодефіциту і етіопатогенетичними механізмами хронічної серцевої недостатності?
2. Як ви бачите перспективу розвитку впровадження отриманих даних відносно прогностичної ролі ЗД при ХСН в широку клінічну практику?

Висновок. Дисертаційна робота Горбачової Віри Вікторівни «Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності», що подана до захисту в спеціалізовану вчену раду Д26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України є закінченим науковим дослідженням та вирішує актуальне завдання сучасної кардіології, а саме обґрунтовано визначення наявності залізодефіцитного стану у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з метою прогнозування клінічного перебігу даного синдрому. Показано вплив ЗД на виживаність таких хворих та визначені інформативні показники обміну заліза та функціональних можливостей пацієнта при такому патологічному стані. 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 пошукача відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 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 за фахом 14.01.11 – «кардіологія».

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

В.М.Жебель



Підпис Жебель В.М.
завіряю Станет відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Жебель В.М.
" " 20 г.