

Відгук

офіційного опонента Руденко Юлії Володимирівни доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на дисертаційну роботу Дудник Ганни Євгеніївни «Предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції при хронічній серцевій недостатності», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченової ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність теми

Попри значні досягнення у медикаментозному лікуванні і розумінні патогенетичних механізмів розвитку смертність у когорті пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (СН) залишається досить високою і складає, за даними європейських обсерваційних досліджень, від 7 до 17% на рік. Від 32 до 44 % таких хворих потребують щорічного стаціонарного лікування, що створює суттєвий тягар для державної системи охорони здоров'я. Особливо важким завданням є лікування хворих з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, що часто зумовлене коморбідними захворюваннями та станами, зокрема хронічною хворобою нирок. Актуальність наукових досліджень у цьому напрямку зумовлена значною поширеністю проблеми. Ниркова дисфункція визначається в 30 - 50% пацієнтів з СН, та суттєво погіршує їх прогноз. Хронічна СН, свою чергою, згубно впливає на функцію нирок. Відома ціла низка показників, котрі надають змогу дослідити стан функції нирок у пацієнтів з хронічною СН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, проте, наразі бракує рекомендацій щодо стратифікації ризику в таких хворих в реальній клінічній практиці. Отже, нагальною необхідністю є планування досліджень спрямованих на пошук предикторів ниркової дисфункції в зазначеній когорті

хворих. Слід наголосити, що на сьогодні можливості щодо фармакологічної корекції дисфункції нирок в хворих з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка дуже обмежені. З огляду на складність кардіorenальної взаємодії надзвичайно важливим є пошук нових шляхів медикаментозної терапії, котрі б враховували спільні патогенетичні механізми обох патологічних станів.

З огляду на вищезазначене дисертаційна робота Г. Є. Дудник, яка присвячена удосконаленню підходів до ведення пацієнтів з СН із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, поєднаною з дисфункцією нирок, шляхом пошуку предикторів останньої, цільоспрямованої стратифікації ризику, а також розробленню нових шляхів медикаментозного лікування є цілком актуальну і своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Г. Є. Дудник виконана у відділі серцевої недостатності ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України згідно з планом науково-дослідної роботи відділу серцевої недостатності «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» 2016 № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Дисертаційне дослідження Г. Є. Дудник ґрунтуються на результатах обстеження 134 пацієнтів з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, спричиненою у 77% хворих ішемічною хворобою серця, а в 23% - дилатаційною кардіоміопатією, та подальшого спостереження, котре

тривало впродовж 27,5 місяців. Критерії встановлення діагнозу повністю відповідали положенням чинних рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної СН.

Достовірність результатів і обґрунтованість висновків та практичних рекомендацій зумовлена належною методологією наукового дослідження, котра повністю відповідала меті та завданням роботи, залученням у дослідження достатньої кількості пацієнтів, тривалим періодом спостереження, використанням широкого спектру інструментальних і лабораторних досліджень, застосуванням сучасного інструментарію для статистичної обробки результатів, а саме методів непараметричної статистики, кореляційного аналізу, логістичної регресії, методу побудови кривих виживання Каплана-Мейера.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом встановлений зв'язок порушення функції нирок у пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з циркулюючими маркерами системного запалення і, водночас, відсутність залежності параметрів ниркової функції від основних гемодинамічних характеристик, наявності фібріляції передсердь, анемії, ознак гіпертрофії лівого шлуночка, розмірів його порожнини і показників скоротливої здатності, а також рівня NTproBNP плазми крові.

Встановлена прогностична цінність співвідношення азоту сечовини/креатинін та співвідношення альбуміну/креатинін сечі щодо виживаності пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду, поєднаною з дисфункцією нирок, у віддаленому періоді спостереження.

У роботі досліджено клінічну і прогностичну значущість феномену погіршення функції нирок впродовж стаціонарного періоду подолання декомпенсації в пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та встановлено, що навіть помірне її зниження асоціюється з потребою у більш інтенсивній діуретичній терапії, зростанням рівнів

показників азотовидільної функції нирок і маркерів системного запалення, а також з гіршою виживаністю хворих у наступні 2 роки.

Вперше продемонстровано ефективність комбінації мельдонію із гамма-бутиробетаїном щодо покращення функції нирок, зокрема зростання швидкості клубочкової фільтрації, і її позитивний вплив на ендотеліальну функцію в пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду.

Практичне значення отриманих результатів

Результати дисертаційного дослідження дозволяють покращити стратифікацію ризику на етапі диспансерного спостереження за хворими з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та доводять потребу у більш ретельному контролі в них показників ниркової функції, зокрема врахуванні негативного впливу на прогноз зростання рівня креатиніну на 17,7 мкмоль/л за період досягнення еуволемічного стану, що надає змогу передбачити гіршу виживаність таких пацієнтів у наступні 2 роки.

У пацієнтів з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в разі наявності супутньої ниркової дисфункції доцільно розглянути можливість поєднання стандартної рекомендованої терапії цього синдрому з комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном з метою покращення функції нирок і функції ендотелію.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику 4-х лікувальних закладів м. Києва та навчальну діяльність кафедри кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика.

Зміст дисертації та її завершеність

Структура і обсяг роботи відповідають вимогам до оформлення кандидатських дисертацій. Зміст дисертаційного дослідження викладений на 175 сторінках друкованого тексту. Його результати відображені у 23 таблицях і доповнені 21 рисунком. Список літератури містить 193 джерела, зокрема 56 кирилицею і 137 латиницею.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого клінічній характеристиці хворих та описанню методики проведених дослідження, 4-х розділів з викладенням власних результатів, розділу з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків.

У вступі обґрутовано актуальність теми дисертаційної роботи, наведений перелік завдань дослідження, визначені його об'єкт, предмет та методи, сформульовано наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, описаний особистий внесок дисертанта і надано інформацію щодо публікації результатів дослідження і їх оприлюднення на наукових конференціях.

В огляді літератури автором надано інформацію щодо сучасного стану проблеми хронічної СН, її етіології, патогенезу, механізмів прогресування та поглядів на лікування. Проведений аналіз наявних у науковій літературі даних стосовно впливу дисфункції нирок на перебіг СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Детально розглянуто діагностичну цінність різних показників функції нирок. Висвітлено дані щодо спільних патогенетичних механізмів хронічної СН та ниркової дисфункції, проблем, котрі виникають в процесі подолання стану декомпенсації СН, а також відсутність у сучасних рекомендаціях з лікування таких хворих узгодженого погляду стосовно терапевтичної стратегії, котра б надала змогу належної корекції погіршеної функції нирок.

Другий розділ дисертаційної роботи присвячений викладенню клінічної характеристики хворих, що їх було залучено у дослідження, докладному описанню методик лабораторних і інструментальних дослідженнь, змісту анкет для визначення якості життя та фізичної активності, застосованих у роботі. В цій частині дисертації висвітлені критерії залучення та незалучення хворих у дослідження, наведено схеми лікування згідно діючих рекомендацій з ведення пацієнтів з хронічною СН. Представлені методи статистичного аналізу отриманих даних, зокрема

методи непараметричного і кореляційного аналізу, логістична регресія. побудова кривих виживання Каплана-Мейера із застосуванням логрангового критерію для їх порівняння.

У 3-му розділі дисертаційної роботи визначено частоту дисфункції нирок в пацієнтів з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, за наявністю або відсутністю котрої хворих розподілили на групи для порівняльного аналізу клінічних і антропометричних характеристик, частоти супутніх захворювань, величини гемодинамічних, біохімічних показників, рівня маркерів системного запалення, даних щодо якості життя та фізичної активності. В другому підрозділі цього розділу докладно вивчено вплив різних клінічних і гемодинамічних чинників та їхній взаємозв'язок зі станом ниркової функції у хворих з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

У 4-му розділі наведено результати пошуку предикторів ниркової дисфункції в хворих з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Проведений аналіз виживаності зазначеної когорти пацієнтів у віддаленому періоді та визначено прогностичну значущість деяких чинників, зокрема швидкості клубочкової фільтрації, показників азотовидільної функції нирок, мікроальбумінурії щодо тривалості життя пацієнтів.

П'ятий розділ дослідження присвячений вивченю феномену погіршення функції нирок в процесі досягнення еуволемічного стану в пацієнтів з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, госпіталізованих з приводу декомпенсації, визначено частоту його виникнення та проведений порівняльний аналіз клінічних, гемодинамічних та біохімічних показників в хворих з погіршенням ниркової функції та без такого. У цієї частині роботи доведено клінічну значущість зазначеного феномену, зокрема його вплив на відповідь на діуретичну терапію і тривалість періоду подолання декомпенсації, а також прогностичну цінність зростання рівня креатиніну на 17,7 мкмоль/л щодо тривалості життя пацієнтів у подальшому.

У 6-му розділі роботи наведено результати лікування пацієнтів з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із додаванням до стандартної рекомендованої терапії комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном, вивчено динаміку основних параметрів ниркової функції та ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді до та після 4-х тижнів лікування та отримано дані, котрі надають змогу припустити ефективність такої фармакологічної стратегії в зазначеній категорії хворих.

У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, автором підсумовано дані щодо феномену порушення функції нирок в пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, його предикторів, прогностичної значущості і можливостей корекції за допомогою медикаментозної комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном. Обговорення власних результатів проведено у зіставленні з даними інших наукових досліджень та надає змогу обґрунтувати висновки і практичні рекомендації.

За результатами проведеного дослідження сформульовані 7 висновків, котрі цілком відповідають меті і завданням роботи. Практичні рекомендації можуть бути застосовані в рутинній клінічній практиці та мають значно удосконалити диспансерне спостереження хворих з поєднанням порушення ниркової функції і СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Повнота викладених результатів в опублікованих автором

Всі положення дисертації, що винесено на захист, повністю відображені в 11 друкованих працях, зокрема у 1 статті в закордонному журналі, 5 статтях в фахових наукових виданнях України, включених у міжнародні наукометричні бази. Результати роботи було представлено на наукових конгресах і конференціях, з публікацією 4 тез у матеріалах форумів. Автореферат дисертації цілком відображає зміст дисертаційної роботи.

Зауваження та запитання

З огляду на високий рівень виконання роботи, її наукову цінність та практичну значущість для реальної клінічної практики робота заслуговує на позитивну оцінку. Принципових зауважень до дисертації, автореферату і їхньому оформленню немає. Проте в огляді літератури занадто багато уваги приділено питанням класифікації СН, котрі не розглядаються у роботі, як предмет дослідження.

До автора виникли запитання:

1. Чому, на Вашу думку, пацієнти з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з порушенням функції нирок та без такого, що Ви їх залучили у дослідження, не відрізнялось за вихідним рівнем мікроальбумінурії?
2. Як Ви можете пояснити той факт, що фібріляція передсердь, попри дяки спільні з ураженням нирок причини і механізми виникнення, не асоціювалась з погіршенням їх функції?

Висновок

Дисертаційна робота Дудник Ганни Євгеніївни «Предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції при хронічній серцевій недостатності», виконана під керівництвом д. мед. н., професора Л. Г. Воронкова і представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія є завершеною, самостійною науковою працею, котра вирішує завдання вдосконалення ведення пацієнтів із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка поєднаною з дисфункцією нирок, за допомогою встановлення предикторів погіршення ниркової функції, застосування комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном для її корекції та цілеспрямованої стратифікації ризику.

Зважаючи на актуальність, наукову новизну, теоретичну і практичну значущість результатів, повноту їх висвітлення в фахових виданнях, дисертаційна робота Г. Є. Дудник відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24.07.2013 № 567 (у чинній редакції, згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.) Державної атестаційної комісії України до кандидатських дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,
професор кафедри
внутрішньої медицини № 2
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця

Ю. В. Руденко

