

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри внутрішньої медицини 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», доктора медичних наук, професора Куряти Олександра Вікторовича 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 вченої ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота Дудник Г.Є. присвячена одній із актуальних проблем охорони здоров'я – хронічній серцевій недостатності (ХСН). Головним чином це пов'язано з тяжким перебігом хвороби, несприятливим прогнозом виживання. Особливо це стосується категорії пацієнтів з ХСН із зниженою фракцією викиду лівого шлуночку (ФВ ЛШ), яка з одного боку є найбільш вивченою, а з іншого - залишається найбільш тяжкою за перебігом та прогнозом.

Висока частота супутньої патології при даному захворюванні, з якої патологія нирок займає провідну позицію, викликає науковий інтерес. Зв'язок ХСН з нирковою дисфункцією (НД) розглядається у рамках кардіorenального континууму: нирки не просто є органом-мішеню у хворих з серцевою недостатністю, а їй відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні цього синдрому та обумовлюють гірший прогноз.

НД на тлі ХСН за останніми уявленнями має різноманітні етіологічні чинники. Проте, слід зазначити, що до кінця характер взаємодії серця і нирок не вивчені. Для подальшого розуміння цих процесів одним із актуальних аспектів є проведення комплексного аналізу стану функції нирок у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ за різними показниками, їх прогностичне значення, а також

виявлення предикторів НД для можливості її усунення.

Останній часом зацікавленість викликає феномен погіршення функції нирок на фоні лікування ХСН із зниженою ФВ ЛШ, тому актуальними є роботи присвячені даній проблемі. В площині наукової дискусії знаходяться гемодинамічні, нейрогуморальні та фармакологічні чинники.

Перспективним напрямком є пошук нових терапевтичних заходів для корекції НД на тлі ХСН, враховуючи той факт, що її наявність може обмежувати ефективність стандартного лікування ХСН.

Тому вважаю, що дуже вчасним і актуальним є дисертаційна робота, що з'ясовує предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції у категорії хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ та вивчає можливості її корекції.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження пов'язана з удосконаленням підходу до ведення пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою нирковою дисфункцією на основі вивчення клініко-прогностичної ролі останньої та можливостей її фармакологічної корекції. Для вирішення мети були сформовані завдання, що пов'язані із порівняльним аналізом основних клініко-інструментальних параметрів, лабораторних показників, рівнів виживання груп пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на фоні нирковою дисфункції та без такої, а також пошук предикторів порушені функції нирок.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНAMI I ТЕМАMI.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з

хронічною серцевою недостатністю» з 2016 № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13).

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Після аналізу наданих матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) та особистої бесіди з дисертантом можна зробити висновок, що автор самостійно проаналізував наукову літературу, разом з керівником сформульована мета і задачі дослідження, розроблено програму та дизайн досліджень. Автором особисто проведено патентний пошук, клінічне та інструментальне обстеження всіх пацієнтів, динамічне спостереження. Лабораторні методи дослідження проведено за особистої участі автора. Самостійно проводилася статистична обробка результатів дослідження. Автором особисто сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які послужили основою для опублікованих статей, оформлена дисертаційна робота й автореферат.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Наукова робота Дудник Г.Є. на тему: «Предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції при хронічній серцевій недостатності» ґрунтуються на достатній кількості спостережень – було комплексно обстежено 134 пацієнта з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення. Автор методично правильно підійшов до підбору основних груп та груп порівняння. За кількістю, віком, статтю обстежені пацієнти підібрані вірно, що дозволило отримати достовірні статистичні результати.

Відповідно до мети і задач дослідження хворі були розподілені на групи (з НД та без НД, з погіршенням ниркової функції на фоні лікування та без погіршення). Спостереження тривало 27,5 місяців. В дослідженні переважали хворі з ІХС (76,8%) та хворі з поєднанням ІХС і ГХ (70,9%). НД була виявлена у 53 (39,5%) обстежених пацієнтів.

Для статистичної обробки даних автором використано біостатистичні методи оцінки та аналізу отриманих даних.

Автором використані сучасні інструментальні (ЕхоКГ, потокзалежна вазодилатация), лабораторні (визначення рівня NTproBNP, цитруліну, інтерлейкіну 6, інсуліну плазми крові та мікроальбумінурію (МАУ) та креатинін сечі) методи, тест з 6-хвилиною ходою, сучасні опитувальники (Міннесотської анкети, опитувальника університету Дюка). Проведене дослідження відповідає меті та завданням, а висновки та практичні рекомендації є обґрунтованим завершенням отриманих результатів та їх аналізу.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТИВ

За результатами дослідження автором встановлено, що у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ стан ниркової функції пов'язаний із маркерами оксидантного стресу та системного запалення (рівнями інтерлейкіна-6, цитруліна, сечової кислоти) і, водночас, відсутність зв'язку з показниками центральної гемодинаміки (САТ, ЧСС, ФВ ЛШ) та з рівнем NTproBNP.

Удосконалені дані стосовно ШКФ як прогностичного маркеру для зазначеної категорії хворих і підтверджена незалежність від віку та класу за NYHA.

Знайшов подальший розвиток напрямок щодо використання додаткових показників ниркової функції (рівень азоту сечовини, добової мікроальбумінурії) і встановлені кількісні значення для прогнозу таких показників як співвідношення азот сечовини / креатинін, співвідношення альбумін / креатинін у сечі

Вперше встановлено, що серед госпіталізованих пацієнтів з ХСН гірший довготривалий прогноз мають хворі з погіршенням функції нирок на фоні лікування декомпенсації.

Вперше запропонований новий підхід для корекції ниркової функції з додатковим використанням фіксованої лікарської комбінації мельдоній/гамма-бутиробетаїн у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На основі обстеження та тривалого спостереження пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ запропоновані прогностичні критерії стратифікації ризику летальних наслідків таких пацієнтів, в основу яких покладені оцінка ниркової функції та її динаміки на фоні лікування за умов госпіталізації. Запропонований новий терапевтичний підхід до корекції ниркової дисфункції на підставі оцінки порушень функції ендотелію судин.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику лікувальних закладів м. Києва: поліклінічний відділ Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, кардіологічне відділення Київської міської клінічної лікарні № 4, клініку нефрології Національного військово- медичного клінічного центру «ГВКГ», в навчальний процес кафедри кардіології НМАПО ім. П. Л. Шупика, Державну установу «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України».

СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота Дудник Г.Є. написана українською мовою на 175 сторінках друкованого тексту. Робота виконана згідно з загальноприйнятым планом і складається з наступних розділів: анотацій українською та англійськими мовами, вступу, огляду літератури, розділу характеристики хворих та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, розділу з аналізом і узагальненням результатів, висновків та практичних результатів і списку з 193 літературних джерела. Дисертація містить 23 таблиці і 21 рисунок.

Вступ написано і структуровано згідно вимог до дисертаційних досліджень. У вступі розкрито актуальність теми, сформовано мету та завдання дослідження. Автор чітко визначила об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичну значимість результатів. Наведено відомості про особистий внесок дисертанта та вказані дані про апробацію дисертації в межах публікацій і наукових форумів.

В огляді літератури, на 21 сторінці викладено основні світові досягнення, що присвячені проблемі поєднаної патології: ХСН та дисфункції нирок, що включає спільність патогенетичних механізмів, взаємообтяжливий перебіг, розкрито інформативність та прогностичну цінність різних параметрів ниркової функції у хворих з ХСН і складність лікування. Висвітлені недостатньо вивчені питання.

В розділі «Клінічна характеристика та методи дослідження» на 23 сторінках викладено основні параметри пацієнтів, що були досліджені та детально наведена методологія основних інструментальних методів дослідження, описані імунологічні та біохімічні дослідження, що були застосовані. Статистичні методи дослідження описано згідно сучасних вимог.

У третьому розділі дисертації на 18 сторінках представлені результати порівняльного аналізу 2 груп пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з нирковою дисфункцією та без такої за основними клініко-інструментальними показниками. Представлена оцінка стану ниркової функції за основними параметрами (рівень ШКФ, азоту сечовини, добової МАУ, співвідношення альбумін/креатинін сечі) залежно від клінічних і гемодинамічних показників та циркулюючих біомаркерів.

У четвертому розділі на 13 сторінках наведено результати визначення предикторів ниркової дисфункції, включаючи незалежні предиктори у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Проведено аналіз виживання зазначеної категорії хворих залежно від рівня ШКФ. Визначена прогностична цінність таких параметрів як азоту сечовини, співвідношення азоту сечовини/креатинін крові, добової МАУ, співвідношення альбумін/креатинін сечі.

У п'ятому розділі на 8 сторінках досліджений феномен погіршення ниркової функції у пацієнтів з ХСН, що були госпіталізовані в зв'язку із клінічною декомпенсацією та виживання зазначених хворих.

У шостому розділі на 7 сторінках представлена оцінка динаміки основних показників функції нирок у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на фоні 4-х тижневого прийому комбінованого препарату мельдонію з гамма-

бутеробетаїном.

В розділі «Узагальнення результатів» на 28 сторінках наведено систематизацію, узагальнення та детальне обговорення результатів власних досліджень. Проведене ретельний аналіз великого обсягу матеріалу.

Висновки дисертації логічно витікають із проведених досліджень, їх аналізу, відповідають меті та завданням.

Результати дослідження дозволили автору сформувати практичні рекомендації, які можуть бути застосованими в умовах лікувально-практичних закладів.

Усе вищезазначене свідчить, що дисертація виконана на достатньому методичному рівні. Сформовані висновки, рекомендації є науково обґрунтованими. Оформлення дисертації відповідає існуючим вимогам.

ПОВНОТА ВИКЛАДЕНИХ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ НАУКОВИХ ПРАЦЯХ

Основні дані дослідження в повному обсязі викладені в 11 наукових працях, серед них 5 статей у фахових наукових виданнях України, 1 - у закордонному науковому видання, 4 тези доповідей на наукових конференціях. Результати дослідження обговорені на наукових конгресах.

ЗАУВАЖЕННЯ ТА ЗАПИТАННЯ

Суттєвих зауважень, щодо дисертації та автореферату не має. Означені нижче недоліки не впливають на науково-практичну цінність дисертації в цілому та не знижують її позитивної оцінки. Частину отриманих результатів в дисертації можна було б представити в графічному вигляді, що полегшало б сприйняття матеріалу. Автор сформулювала більшу кількість висновків ніж було поставлено завдань.

В якості дискусії хотілося би отримати відповіді на декілька запитань:

1. Які механізми розвитку ниркової дисфункції при ХСН із зниженої ФВ ЛШ, на вашу думку, є пріоритетними і відповідно, які методи її профілактики вважаєте доцільними?
2. Який алгоритм діагностики погіршення ниркової функції на госпітальному етапі є оптимальним? Ваша думка про нові біомаркери: NGAL, KIM-1, NAG?
3. Чи відрізнялась різниця в параметрах, що були досліджені у пацієнтів з ХСН різного генезу?
4. Ваша думка стосовно необхідності групи порівняння при вивчені впливу мельдонію з гамма-бутиробетаїном дигідратом на параметри ниркової функції та ваші рекомендації щодо можливості застосування вищезазначеного препарату у хворих із збереженою ФВ ЛШ?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Дудник Ганни Євгеніївни за темою «Предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції при хронічній серцевій недостатності», що виконана на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, під керівництвом доктора медичних наук, професора Воронкова Л.Г. і представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія» є самостійно виконаною, завершеною науковою працею з актуальними результатами, що в сукупності вирішують науково-практичну задачу кардіології – вдосконалення підходу до ведення пацієнтів з ХСН із зниженою ФВ ЛШ та супутньою нирковою дисфункцією.

За актуальністю, рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною отриманих результатів робота Дудник Г.Є. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого

постановою кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (з і змінами, які були внесені згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015р., № 1159 від 30.12.2015р. та № 567 від 27.07.2016 р.), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія».

Офіційний опонент,

завідувач кафедри внутрішньої медицини 2

Державного Закладу «Дніпропетровська медична академія

МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор

