

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Кузнецової Любові Пилипівни на дисертаційну роботу
доцента кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного
медичного університету МОЗ України Самури Бориса Борисовича
«Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій
у хворих на лімфопроліферативні захворювання в ремісії», поданої до
спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 Запорізького державного
медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Провідною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства є серцево-судинні захворювання, внесок яких у загальну структуру смертності в розвинутих країнах світу досягнув 50%. В Україні ж, кардіоваскулярна смертність в структурі загальної смертності становить близько 67 %. При цьому значну роль відіграють коморбідні стани, які є відомими факторами ризику розвитку і прогресування кардіоваскулярних захворювань та передчасної смертності в загальній популяції.

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що лімфопроліферативні захворювання є найбільш поширеною групою серед онкогематологічної патології дорослого населення. До одних з самих частих ускладнень лімфопроліферативних захворювань відносять патологію серцево-судинної системи. Кардіоваскулярні події є обмежуючим фактором в лікуванні хронічних лімфопроліферативних захворювань у зв'язку зі зниженням якості життя, збільшенням ризику кардіоваскулярної смерті, аритмій, серцевої недостатності, інсультів, госпіталізацій внаслідок кардіоваскулярної патології серед пацієнтів, які досягли ремісії лімфопроліферативної неоплазії.

Враховуючи поліетіологічний характер виникнення серцево-судинної патології в популяції хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, а

також не в повній мірі вивчений патогенез, пошук маркерів прогнозу виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій є одним з пріоритетних напрямків сучасної внутрішньої медицини. Запропоновано декілька кардіальних маркерів для діагностики і прогнозу кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування неоплазій. Але недостатня кількість доказів коректної оцінки незначного підвищення біомаркерів, залежність варіабельності отриманих результатів від методу визначення обмежує їх рутинне використання.

Тому прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій в цій популяції безумовно є дуже актуальним для сучасної кардіології та гематології.

Таким чином, дисертаційна робота Самури Б. Б., основною метою якої було підвищення ефективності діагностики і профілактики несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії шляхом вивчення взаємозв'язків і прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення та їх фармакологічної корекції із застосуванням аторвастатину - є актуальною та своєчасною.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) підтвердив, що автор самостійно обґрунтував доцільність роботи, сформулював мету та задачі дослідження, провів інформаційний пошук, літературний огляд, розробив дизайн дослідження, обстежив всіх пацієнтів, провів статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTI НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Основні наукові положення, висновки дисертації та практичні рекомендації ґрунтуються на достатньому обсязі загально клінічних, ехокардіографічних, доплерографічних, біохімічних і додаткових (холтерівське моніторування, опитувальники якості життя) методів обстежень. В дослідження включені 384 особи (363 хворих на лімфопроліферативні захворювання та 21 групи контролю) чоловічої та жіночої статі. Всі особи надали письмову інформовану згоду для участі у дослідженні.

Статистична обробка результатів досліджень зі застосуванням параметричних та непараметричних методів є коректною, проведена відповідно до поставлених завдань та отриманих первинних даних, здійснена із використанням сучасних комп'ютерних програм, що забезпечило достовірність розроблених автором наукових положень, висновків і рекомендацій.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Новизна дослідження полягає в тому, що автором наведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення проблеми підвищення ефективності діагностики та профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання шляхом розробки елементів прогнозу кардіоваскулярного ризику на підставі вивчення даних клінічного перебігу захворювання, даних інструментального обстеження серцево-судинної системи, зокрема, результатів ехокардіографічного обстеження, холтерівського моніторування, визначення кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення.

Вперше визначена роль біологічних маркерів галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L, NT-pro-BNP як компонентів індивідуального підходу до оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією. Вперше встановлені оптимальні точки

розподілу для галектину-3, VE-кадгерину, які мали найбільшу прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років.

Доведено, що призначення аторвастатину хворим після досягнення ремісії хронічної лімфоцитарної лейкемії асоціюється зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій, що пов'язано із його спроможністю стабілізувати рівень маркерів кардіального фіброгенезу та патологічного ангиогенезу. Підтверджені дозозалежні ефекти аторвастатину щодо профілактики кардіоваскулярних подій у пацієнтів на хронічну лімфоцитарну лейкемію. Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі отриманих даних впроваджено в практику нові способи прогнозування кардіоваскулярних подій, а саме раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального і нефатального інфаркту міокарда, фатального і нефатального інсульту, серцевої недостатності, хворих після досягнення ремісії шляхом визначення рівня біологічних маркерів галектину-3, VE-кадгерину в крові додатково до оцінки діастолічної і систолічної функції лівого шлуночка. Отримано 2 патенти України на винахід та 2 патенти України на корисну модель.

Для поліпшення віддаленого прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію у період ремісії запропоновано призначати аторвастатин у дозі 20 мг на добу і вище.

Основні положення дисертації впроваджені у клінічну практику відділень терапевтичного профілю лікувально-профілактичних закладів Закарпатської, Запорізької, Львівської, Одеської, Дніпропетровської, Харківської областей та у навчальний процес і наукову роботу вищих навчальних закладів та установ Закарпатської, Запорізької, Львівської, Харківської областей.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Вона є фрагментом комплексних планових тем: «Роль структурно-функціональних змін периферичних судин, нейрогуморального впливу та оксидативного стресу в прогресуванні серцево-судинних захворювань» та «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів». Автор є співвиконавцем зазначених тем.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових робіт, серед яких 17 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 14 статей, що входять до наукометричних баз даних, 5 статей – у закордонних виданнях, 2 патенти України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, 10 тез в матеріалах наукових з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, характеристики досліджених хворих та методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел.

У вступі переконливо аргументована актуальність проблеми та зазначені недостатньо вивчені її аспекти, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, представлені наукова новизна, практична значимість, особистий внесок здобувача, апробація і впровадження отриманих результатів та повнота їх викладення в наукових працях.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, написаний цікаво та свідчить про глибоке ознайомлення дисертантом з літературними джерелами з досліджуваної проблеми. В огляді літератури розглянуто сучасні відомості щодо особливостей стану серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Визначені особливості механізмів формування кардіоваскулярних подій, а також наведені сучасні підходи до діагностики та лікування зазначеного контингенту хворих. Висвітлений високий ризик серцево-судинних захворювань у хворих з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями свідчить про недостатні профілактичні та лікувальні заходи в цьому напрямку й вказує на потребу подальшого пошуку методів прогнозу, ранньої діагностики і профілактики. Відчувається глибоке знання цього питання та розуміння гострих і суперечливих сторін патогенезу кардіоваскулярних подій у хворих на гематологічні захворювання.

У другому розділі наведена характеристика обстежених хворих в залежності від віку, статі, загального стану за шкалою ECOG, лабораторними показниками. Проведена загальна характеристика специфічного лікування, проведеного пацієнтам до включення в дослідження для досягнення ремісії хронічного лімфопроліферативного захворювання, характеристика осіб за факторами ризику виникнення кардіоваскулярних подій. Визначені критерії включення та виключення, дизайн дослідження. Ґрунтовно описані використані методи дослідження та статистичної обробки отриманих результатів.

У третьому розділі наведені результати щодо стану серцево-судинної системи у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії. Встановлено порушення регіональної скорочувальної і діастолічної функції міокарду лівого шлуночка, вегетативної регуляції серцевого ритму. Висвітлено зниження якості життя хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання за даними опитувальників SF-36 та QOL-CS.

У четвертому розділі власних досліджень проведено аналіз вмісту біологічних маркерів у обстежених хворих в залежності від статі та віку. Встановлені відмінності значень концентрацій галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, sCD40-ліганду у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, лімфому Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, множинну мієлому в порівнянні зі здоровими особами.

У п'ятому розділі дисертації проведена характеристика значень біологічних маркерів за факторами ризику виникнення кардіоваскулярних подій, статтю, віком, наявністю антрациклінів в схемах лікування, кумулятивною дозою антрациклінів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження.

Шостий розділ присвячений визначенню нових елементів прогнозу ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію. На підставі прогностичної моделі розроблений алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій.

У сьомому розділі роботи автором представлено розроблений диференційований підхід до призначення профілактичного лікування, якій ґрунтується на порівняльному аналізі ефективності терапії з використанням аторвастатину в ранжованих дозах.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» (розділ 8) автор підводить підсумок отриманих результатів та додатково аналізує їх, співставляючи з результатами досліджень інших науковців.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, повністю відповідають меті і конкретним завданням дисертації, ґрунтуються на безпосередніх результатах дослідження та можуть бути впроваджені у практичну медицину.

Дисертацію Самури Б. Б. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам.

ЗАУВАЖЕННЯ

Принципових зауважень до дисертації в цілому та до окремих її розділів немає. В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні та пунктуаційні неточності, окремі таблиці перевантажені цифровим матеріалом. Однак, ці недоліки зустрічаються практично в кожній дисертації, не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

В порядку дискусії хотілось би також отримати від дисертанта відповіді на такі запитання:

- 1 З чим, на Вашу думку, пов'язане зниження якості життя у досліджених пацієнтів?
- 2 Галектин-3 і VE-кадгерин – це абсолютні маркери ангиогенезу і фіброгенезу?
- 3 Як Ви вважаєте, яка економічна доцільність застосування запропонованих маркерів?
- 4 Чи має аторвастатин вплив на тривалість ремісії ЛПЗ?

ВИСНОВОК:

Дисертаційна робота Самури Бориса Борисовича «Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопроліферативні захворювання в ремісії», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності розв'язують науково-практичну проблему, яка має істотне значення для внутрішньої медицини – удосконалення методів стратифікації хворих на лімфопроліферативні захворювання на підставі покращення прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Самури Б.Б. відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від

30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Професор кафедри загальної практики –
сімейної медицини, гастроентерології,
фізичної та реабілітаційної медицини,
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
д. мед. н., професор

Кузнецова Л. П.

