

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Журавльової Лариси Володимирівни, - завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету на дисертаційну роботу Самури Бориса Борисовича на тему: **«Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії»**, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

1. Актуальність теми.

За даними національних реєстрів країн Європи і США, хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) є самими поширеними серед всієї онкогематологічної патології. Частота хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) і множинної мієломи, які входять до складу, значно зростає з віком. За частотою виникнення кардіоваскулярні події займають перше місце серед коморбідної патології у хворих на лімфопроліферативні захворювання. Дослідження підтверджують, що завдяки застосуванню сучасних таргетних препаратів більше половини усіх хворих досягають ремісії ХЛПЗ, що є причиною збільшення значення коморбідної патології серед причин погіршення якості життя, зниження працездатності.

Наукові досягнення у світі з досліджуваної проблеми присвячені обговоренню деяких питань, що стосуються основних механізмів виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ і перспектив використання біологічних маркерів з метою оцінки прогнозу цих процесів та створення прогностичних моделей оцінки індивідуального ризику, які дозволять оптимізувати лікування і покращити прогноз.

Традиційно як одну з найбільш важливих детермінант інтенсивності кардіального і васкулярного ремоделювання розглядають порушення кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення. Спроби оцінки прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій тривалий час

зводилися до серійних вимірювань показників функції лівого шлуночка, товщини і кінетики стінок, деяких біохімічних показників. Разом з тим, лише деякі параметри, які описують зміни конфігурації серця та діастолічної дисфункції, що традиційно оцінюються за допомогою дуплексної імпульсної та/або тканинної доплерографії, мають прогностичну цінність в цьому відношенні. Але чутливість, специфічність та позитивна прогностична цінність описаних змін у хворих на ХЛПЗ не є достатньою. Тому використання біологічних маркерів з метою оцінки діагностичного і прогностичного значення кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХЛПЗ є дуже перспективним і може мати високий прогностичний потенціал.

2. Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків, рекомендацій.

Дисертаційна робота базується на дослідженні 363 хворих на ХЛПЗ; контрольна група включила 21 здорову особу, що було достатнім для отримання достовірних результатів.

Робота виконана на сучасному методичному рівні із використанням високоінформативних клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження, а саме дуплексної ехокардіографії, холтерівського моніторування ЕКГ, тесту з 6-хвилинною ходьбою. Для визначення вмісту галектину-3, VE-кадгерину, судинного ендотеліального фактору росту першого типу (VEGF-1), інтерлейкіну-6, розчинного CD40-ліганду, N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові був використаний імуноферментний аналіз.

Під час статистичного аналізу отриманих результатів використані сучасні методи параметричні і непараметричні методи. Отримані результати відповідають завданням дослідження.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Новизна дослідження полягає в тому, що автором доведена роль додаткових прогностичних маркерів виникнення кардіального фіброгенезу, ангіогенезу в індивідуалізованій оцінці ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії. Для профілактики виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ вперше запропоновано

застосування аторвастатину з визначенням оптимальної дози.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей процесів ангиогенезу, запалення в цій категорії хворих, що підтверджується змінами рівнів VEGF-1, інтерлейкіну-6, розчинного CD40-ліганду в порівнянні зі здоровими особами. Вперше порівняно діагностичну та прогностичну цінність клінічних, гемодинамічних, морфофункціональних та біологічних предикторів виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ХЛПЗ в ремісії.

Новизна дослідження підтверджена 2 патентами України на винахід і 2 патентами України на корисну модель.

4. Повнота викладу результатів в опублікованих роботах.

Положення дисертації в повному обсязі відображені в 37 наукових роботах, 17 із них - у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України. 14 статей опубліковано в періодичних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, 32 роботи – одноосібні. Додатково відображають наукові результати дисертації 2 патенти України на винахід і 2 патенти України на корисну модель.

Результатів дисертації апробовані на наукових конференціях, конгресах, з'їздах в Україні та за кордоном.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Доведено необхідність враховувати наявність збільшення плазмових рівнів маркерів ангиогенезу і фіброгенезу, а саме: галектину-3 і VE-кадгерину, для прогнозування ризику несприятливого кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ. Доведено раціональність створення оригінальної прогностичної моделі, побудованої на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів, яка дозволяє досить достовірно прогнозувати ймовірність виникнення кардіоваскулярних подій незалежно від віку, гендерної приналежності, хворих на ХЛПЗ.

Отримані результати дослідження впроваджені у клінічну практику відділень кардіологічного, терапевтичного та гематологічного профілю для лікування хворих на ХЛПЗ Харківської, Закарпатської, Запорізької, Дніпропетровської, Львівської, Одеської областей, а також в наукову роботу вищих навчальних закладів України.

6. Характеристика дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Самури Б.Б. включає вступ, огляд літератури, клінічну характеристику обстежених хворих та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень та аналізу, узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації і список літератури.

У вступі обґрунтована актуальність теми, визначені мета та задачі, висвітлена необхідність пошуку шляхів для більш ефективного та безпечного лікування хворих на ХЛПЗ.

В "Огляді літератури" описані погляди вчених ведучих медичних центрів на перебіг і лікування ХЛПЗ, зокрема на сучасні уявлення щодо формування і прогресування коморбідних станів, а саме кардіоваскулярних подій. Визначена важлива роль кардіоваскулярних подій в загальній виживаності хворих на ХЛПЗ. Охарактеризовані сучасні підходи до стратифікації ризику виникнення кардіоваскулярних подій з застосуванням оцінки структурно-функціональних змін серцево-судинної системи, якості життя визначення біологічних маркерів.

В другому розділі досить повно визначені характеристика обстежених осіб, методи дослідження та статистичної обробки отриманих результатів.

Третій розділ присвячений визначенню особливостей стану кардіогемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму та якості життя у хворих на ХЛПЗ.

Четвертий розділ містить результати аналізу плазмових значень маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, запалення, міокардіального стресу.

В п'ятому розділі надані результати поглибленого аналізу взаємозв'язків між біологічними маркерами та кардіоваскулярним ризиком у хворих на ХЛПЗ в ремісії впродовж 3 років спостереження.

Результати пошуку нових елементів прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії визначені в шостому розділі. Запропонована модель оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій, а саме раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального і нефатального інфаркту міокарда, фатального і нефатального інсульту, серцевої недостатності, яка дозволяє підвищити специфічність одно-, і трирічного прогнозу.

В сьомому розділі обґрунтована доцільність призначення аторвастатину на

підставі аналізу його впливу на кардіогемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму, якість життя, біологічні маркери, кардіоваскулярний ризик у хворих на ХЛЛ.

Восьмий розділ включає узагальнення результатів дослідження та їх порівняння з даними світової літератури.

В висновках та практичних рекомендаціях в лаконічній формі сформульовано практичне значення дослідження та шляхи його впровадження в повсякденну практику, розкрито досягнення мети та завдання наукового пошуку.

Список використаної літератури включає в себе більше 300 вітчизняних і іноземних джерел, що свідчить про достатню теоретичну зрілість автора. Дисертація в повній мірі ілюстрована 111 таблицями і 35 рисунками.

Дисертація є завершеним науковим дослідженням, основні висновки якого отримані автором самостійно, логічні і закономірно завершують роботу.

Дисертація оформлена згідно вимогам ДАК України.

Отже, дисертаційна робота Самури Б.Б., подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково-обґрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому немає. В розділі 4 вміст біологічних маркерів проаналізовано не для всіх вікових груп хворих на лімфому Ходжкіна та множинну мієлому. Розділ 5 перевантажений таблицями, що ускладнює сприйняття матеріалу, однак це не вплинуло на позитивну оцінку роботи. Як опонент хочу в дискусійному плані поставити такі запитання:

1. З чим Ви пов'язуєте збільшення розмірів лівого шлуночка у досліджених хворих на лімфопроліферативні захворювання на момент включення в дослідження?
2. Чому, на Вашу думку, VEGF-1 не показав прогностичних властивостей у пацієнтів на ХЛЛ?
3. Чому саме аторвастатин був обраний для профілактики кардіоваскулярних подій у досліджуваних хворих?

Висновок

Дисертація Самури Бориса Борисовича на тему: «Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії» є кваліфікованою та завершеною науковою роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, що мають істотне значення для внутрішньої медицини, а саме розроблений новий напрям ранньої діагностики та медикаментозної профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії.

За актуальністю, об'ємом і глибиною проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним їх значенням дисертація «Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії» повністю відповідає вимогам п.10 постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р № 567 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор – Самура Борис Борисович, гідний присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №3 та ендокринології
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., професор

Л.В. Журавльова

