

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Томашевської О.Я. на дисертаційну роботу доцента кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету Самури Бориса Борисовича на тему: «Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні 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 обраної теми дисертації. Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини – удосконаленню прогнозування й профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Розглядаючи цю проблему, слід відзначити, що хронічні лімфопроліферативні хвороби мають велике соціальне й медичне значення. За поширеністю вони посідають перше місце серед всієї онкогематологічної патології, частка їх за даними національних реєстрів країн Європи досягає 30%. В розвинених країнах світу серед коморбідних станів у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними хворобами одними з найчастіших вважаються кардіоваскулярні події. Це створює потребу включення проблеми виникнення серцево-судинних ускладнень у цих хворих в список пріоритетних досліджень внутрішньої медицини.

В останні роки збільшується кількість робіт, які присвячені вивченню основних механізмів реалізації виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення та перспектив використання біологічних маркерів для оцінки прогнозу їх перебігу із створенням прогностичних моделей для оцінки індивідуального ризику, які дозволять оптимізувати профілактику й лікування та, відповідно, покращити прогноз в таких пацієнтів. Дослідження підтверджують, що серцево-судинні ускладнення в хворих на лімфопроліферативні хвороби переважно асоціюються з

лікуванням кардіотоксичними цитостатиками та кардіоваскулярними чинниками ризику. Виникнення серцево-судинних подій пов'язують також з систолічною й діастолічною дисфункцією міокарда та ендотеліальною дисфункцією внаслідок накопичення пухлинних клітин і парапротеїнів. Але прогностична значущість цих чинників для виникнення кардіоваскулярних подій в популяції хворих на хронічні лімфопроліферативні хвороби не є задовільною. Перспективним є напрямок застосування маркерів фіброгенезу, ангиогенезу й запалення для прогнозування виникнення серцево-судинних ускладнень в цих пацієнтів.

Особистий внесок здобувача у виконання роботи. Подані матеріали, а саме: дисертація, автореферат, копії публікацій, підтверджують, що автор самостійно провів інформаційний пошук, обґрунтував актуальність роботи, сформулював мету та задачі дослідження, розробив його дизайн, обстежив всіх пацієнтів, провів статистичний аналіз отриманих результатів та узагальнив основні положення дисертаційної роботи. Автор самостійно сформулював висновки й практичні рекомендації, оформив роботу та підготував її до друку.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дисертаційну роботу виконано із застосуванням комплексного клінічного й інструментального дослідження в динаміці 363 пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними хворобами, серед яких 157 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, 82 хворих на негоджкінські лімфоми, 35 хворих на лімфому Годжкіна, 89 хворих на множинну мієлому. В групу контролю було включено 21 здорову особу.

Роботу виконано на сучасному методичному рівні із використанням таких високоінформативних методів дослідження як ехокардіографія, голтерівське моніторування ЕКГ із розрахунком показників порушень ритму серця та визначенням варіабельності серцевого ритму. Оцінювалась здатність хворого виконувати звичне повсякденне навантаження. Було використано уніфіковану методику оцінки дистанції, яку долає пацієнт за шість хвилин.

Вивчали вміст в плазмі крові галектину-3, VE-кадгерину, судинного ендотеліального фактора росту першого типу, інтерлейкіну-6, розчинного фрагмента CD40 ліганду, NT-фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. Для оцінки якості життя було використано загальноновизнані методики – опитувальники SF-36 і QOL-CS.

Для аналізу результатів дослідження та створення прогностичних моделей використовувались сучасні статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження. Дисертація вирізняється новизною отриманих даних. На підставі аналізу вмісту в плазмі біологічних маркерів доповнено наукові уявлення про патогенетичні процеси в період ремісії хронічних лімфопроліферативних хвороб, а саме: доведено активацію процесів ангиогенезу, що підтверджується збільшенням рівня судинного ендотеліального фактора росту першого типу, та системного запалення, що супроводжується вищими рівнями розчинного фрагмента CD40 ліганду порівняно зі здоровими особами, а також виявлено взаємозв'язок між цими процесами.

Встановлено, що в хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії активується фіброгенез у міокарді, на що вказує збільшення рівня галектину-3, а також ангиогенез, що супроводжується зростанням рівня VE-кадгерину. Вперше отримано нові дані про значення цих процесів для виникнення серцево-судинних ускладнень у цієї категорії пацієнтів. Вперше встановлено межові рівні в плазмі маркерів фіброгенезу й ангиогенезу – галектину-3 і VE-кадгерину, перевищення яких супроводжується збільшенням ризику виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 3 років, та визначено їх вищу прогностичну цінність порівняно з іншими біомаркерами. Вперше доведено ефективність профілактики серцево-судинних ускладнень аторвастатином у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії.

Суттєво доповнено наукові дані про взаємозв'язки між структурно-функціональними змінами серця та вегетативною регуляцією його ритму, якістю життя хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Встановлено, що в цих пацієнтів порушується регіональна скорочувальна функція та діастолічна функція лівого шлуночка, що супроводжується зниженням варіабельності серцевого ритму, а також погіршенням якості життя.

Практичне значення результатів дослідження. Цінність розглянутої роботи полягає в розробці та втіленні в клінічну діяльність прогностичної моделі для хворих на хронічні лімфопроліферативні хвороби, яка передбачає визначення плазмового рівня галектину-3 і VE-кадгерину для прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій, а саме: раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, інфаркту міокарда й інсульту, серцевої недостатності протягом одного року, на основі чого отримано два патенти України на винахід.

Обґрунтовано потребу визначення плазмового рівня галектину-3 та NT-фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду для прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії та отримано патент України на корисну модель.

Визначено раціональність проведення ехокардіографії з визначенням глобальних поздовжнього й радіального стрейнів для прогнозування серцево-судинних ускладнень впродовж одного року після хіміотерапії з включенням антрациклінів; отримано патент України на корисну модель.

Доведено доцільність профілактики виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії призначенням аторвастатину в дозі 40 мг на добу.

Результати досліджень впроваджено у відділеннях терапевтичного профілю лікувально-профілактичних закладів та наукову роботу вищих навчальних закладів і установ Львівської, Одеської, Запорізької, Харківської, Закарпатської й Дніпропетровської областей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Матеріали дисертації є складовою частиною науково-дослідних робіт кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету на базі Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької

обласної ради: «Роль структурно-функціональних змін периферичних судин, нейрогуморального впливу та оксидативного стресу в прогресуванні серцево-судинних захворювань» (номер державної реєстрації 0109U003989) та «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0115U003876).

Повнота викладу результатів дослідження в опублікованих працях.

Основні наукові положення, висновки й рекомендації, сформульовані автором в дисертації, в повному обсязі відображено в періодичних виданнях. За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, 17 із них – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 14 статей – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 5 статей – у закордонних виданнях. Отримано два патенти України на винахід і два патенти України на корисну модель.

В моноавторстві видано 32 роботи, що свідчить про наукову зрілість здобувача. Наведено достатню апробацію результатів дисертації на наукових конференціях, конгресах і з'їздах в Україні та за кордоном.

Оцінка змісту дисертації та її завершеність. Дисертаційну роботу Б.Б. Самури виконано згідно з загальноприйнятим планом, вона складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, розділу з узагальненням їх результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та трьох додатків.

Дисертант, базуючись на поширеності хронічних лімфопроліферативних захворювань, обґрунтовує актуальність обраної теми, поставлену мету й завдання, підкреслюючи важливість пошуку шляхів для підвищення ефективності ранньої діагностики, прогнозування та безпечної профілактики виникнення серцево-судинних ускладнень.

В огляді літератури дисертант відображає сучасні погляди провідних

вітчизняних і світових наукових центрів на закономірності виникнення кардіоваскулярних подій та роль коморбідних станів у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Досить повно охарактеризовано концепцію виникнення серцево-судинних ускладнень: роль самої лімфопроліферативної хвороби, лікування з її приводу, супутніх хвороб і станів та біологічних маркерів у стратифікації пацієнтів.

В розділі "Клінічна характеристика і методи дослідження" подано дані комплексного клінічного й інструментального обстеження 363 хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, детально висвітлено методики дослідження пацієнтів у динаміці та статистичного опрацювання його результатів.

В розділах 3 і 4 власних досліджень висвітлено особливості клінічного перебігу, кардіогемодинаміки, якості життя та вмісту в плазмі біологічних маркерів у пацієнтів з різними формами хронічних лімфопроліферативних захворювань, а саме: хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, негоджкінські лімфоми, лімфому Годжкіна й множинну мієлому.

В п'ятому розділі автор визначає взаємозв'язки між біологічними маркерами, а саме: галекти ном-3, VE-кадгерином, судинним ендотеліальним фактором росту першого типу, інтерлейкіном-6, sCD40L, NT-фрагментом мозкового натрійуретичного пептиду, з одного боку, та кардіоваскулярними чинниками ризику, з іншого, в хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію.

В шостому розділі автор створює прогностичну модель та алгоритм ранньої діагностики серцево-судинних хвороб, прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій і їх профілактики в хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії. Модель дозволяє істотно підвищити чутливість і специфічність прогнозу, що обґрунтовує доцільність використання її в практиці.

В сьомому розділі доведено позитивний вплив терапії аторвастатином у ранжованих дозах на кардіогемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму, якість життя, біологічні маркери, кардіоваскулярних ризик у

хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведено систематизацію одержаних результатів дослідження в порівнянні з даними літератури.

Висновки та практичні рекомендації повністю відповідають меті й завданням дисертаційної роботи, ґрунтуються на результатах дослідження й їх аналізі та можуть бути застосовані в клінічній практиці.

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

Автореферат повністю висвітлює основні положення дисертаційної роботи та є ідентичним їй за змістом.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації. Слід зауважити, що дисертація перевантажена таблицями, які ускладнюють її прочитання, хоча це суттєво не впливає на якість аналізу даних. В назві дисертації можна було б уточнити, що робота присвячена вдосконаленню прогнозування кардіоваскулярних подій. Викладені зауваження не носять принципового характеру й не знижують наукової цінності роботи.

Разом з тим, в ході рецензування роботи виникли деякі питання. Як вказується в розділі 7 дисертації, аторвастатин було призначено хворим на хронічну лімфоцитарну лейкемію «у зв'язку з дисліпідемією, а також за умов наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця» та подано посилання на рекомендації 2016 року Європейського товариства кардіології й Європейського товариства атеросклерозу щодо ведення пацієнтів з дисліпідемією. У зв'язку з цим, в порядку наукової дискусії, хотілося б отримати відповіді здобувача на такі запитання:

1. Чому групи хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію без терапії аторвастатином та тих, хто отримував цей препарат, не відрізнялись за рівнями загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької й високої щільності, частотою деяких інших чинників ризику серцево-

судинних подій?

2. Очевидно, Вами розраховувався загальний серцево-судинний ризик за системою SCORE, як передбачено в європейських рекомендаціях. Які переваги й можливі недоліки опрацьованої Вами прогностичної моделі порівняно з оцінкою ризику за SCORE?

Висновок. Дисертаційна робота Бориса Борисовича Самури на тему: «Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності розв'язують науково-практичну проблему, а саме: вдосконалення методів прогнозування та профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота Бориса Борисовича Самури 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, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої медицини №2

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

д.мед.н., професор



О. Я. Томашевська