

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету Федорова Сергія Валерійовича на дисертаційну роботу Капшитар Наталії Ігорівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії» представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.007 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 06.05.2020 р. № 603 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність

Щорічно, від серцево-судинних захворювань помирає близько 18 мільйонів людей в світі. В Україні цей показник наближається до 500 тисяч. Особливу увагу серед серцево-судинних захворювань привертає гострий інфаркт міокарда, що пов'язано з високим рівнем поширеності та летальності, збільшенням відсотку хворих працездатного віку. Протягом 10 останніх років в Україні захворюваність гострим інфарктом міокарда зросла на 17,5% і складає в середньому 120 осіб на 100 тисяч населення, а смертність – 26 осіб на 100 тисяч.

З метою покращення прогнозу хворих, важливим є удосконалення діагностики та лікування не тільки гострого інфаркту міокарда, а і його ускладнень та супутніх коморбідних станів. Гостра серцева недостатність є поширеним і прогностично несприятливим ускладненням гострого інфаркту міокарда, що за результатами різних реєстрів розвивається у 20-25 % хворих, підвищує шпитальну летальність до 12 % та негативно впливає на віддалений прогноз.

Доведено, що гіперглікемія ускладнює перебіг гострого інфаркту, збільшує ризик розвитку ускладнень та смерті. У хворих на цукровий діабет імовірність розвитку гострої серцевої недостатності складає 45 %. Гіперглікемія при шпиталізації у хворих на гострий інфаркт міокарда може мати декілька етіологічних чинників. Виділяють стресову гіперглікемію, гіперглікемію натще, порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет (вперше виявлений або діагностований до шпиталізації). Проте чітких рекомендацій, щодо ведення пацієнтів на гострий інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації немає.

Використання біомаркерів полегшує діагностику та прогнозування перебігу захворювань. Золотим стандартом для хворих на серцеву недостатність є визначення NTproBNP, проте на тлі гострої події він має обмежене значення. Система аргінін-вазопресину - важлива ланка у патогенезі нейрогуморальної активації на тлі декомпенсації кровообігу при гострій серцевій недостатності. Копептин є кінцевим фрагментом вазопресину та виділяється у еквіморяній з ним концентрації, що дозволяє використовувати його з діагностичною та прогностичною метою. Відомо, що на тлі гіперглікемії відзначають вищі рівні копептину, проте зміни його рівня залежно від виду порушення вуглеводного обміну потребують подальшого дослідження.

Спираючись на вищесказане, дисертаційна робота Капшитар Н.І., що присвячена вирішенню наведених вище завдань, є актуальною та значущою з практичної точки зору.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних

станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування» (№ реєстрації 0114U001392). Дисертант є співвиконавцем теми.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані у дисертаційній роботі, отримані на підставі клінічного, інструментального та лабораторного обстеження 139 хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та групи контролю (28 практично здорових осіб). Хворі розподілені на 2 групи, залежно від рівня глікемії: 1 група - гіперглікемії при шпиталізації (n=108), 2 група – нормоглікемії (n=108). При подальшому до обстежені у першій групі виділено 4 підгрупи порушення вуглеводного обміну. За віком, гендерним фактором, кількістю спостережень групи репрезентативні.

Обрані методи дослідження є сучасними та різноплановими, повністю відповідають поставленій меті та завданням. Комплексний статистичний аналіз включав порівняння залежних та незалежних груп, кореляційний та регресійний аналіз, визначення оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів, їх чутливості та специфічності, прогностичної значущості показників за відносним ризиком та відношенням шансів настання кінцевої точки, оцінку функції виживання та порівняння виживаності по групам за допомогою Log-rank тесту. Методологічний підхід обрано правильно, описання отриманих результатів відповідає сучасним поглядам. Робота узгоджена з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, виконана на метрологічно повіреному обладнанні.

Таким чином, викладені у дисертаційній роботі положення, трактування, висновки і рекомендації повністю відображають результати проведеного дослідження, є вірогідними та науково-обґрунтованими.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

У дослідженні на підставі клініко-інструментального та лабораторного обстеження хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладненого гострою серцевою

недостатністю визначено вплив гіперглікемії та варіабельності глікемічного профілю на перебіг захворювання, структурно-функціональний стан серця, тонус симпатичної нервової системи, варіабельність артеріального тиску. Уточнені взаємозв'язки між рівнем копептину та вищенаведеними показниками. Вперше побудовані лінійні моделі множинної регресії, що дозволяють прогнозувати рівень стресової гіперглікемії (деклараційний патент України на корисну модель) та копептину. Вперше встановлено предиктори гострої серцевої недостатності, систолічної дисфункції, шпитальної летальності та кумулятивної кінцевої точки шпитального етапу спостереження. Визначені предикторні рівні гіперглікемії щодо ризику смерті впродовж року та досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки річного спостереження. Поглиблені дані, щодо впливу системної тромболітичної терапії, β -блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, статинів, інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II, засобів інотропної підтримки на ризик шпитальної летальності, річної смертності, повторної шпиталізації та досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю тлі гіперглікемії при шпиталізації.

5. Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у підвищенні ефективності діагностики гострої серцевої недостатності, прогнозування її перебігу, розвитку систолічної дисфункції, шпитальної летальності та річної смертності за допомогою визначення рівня глікемії при шпиталізації та копептину. Запатентовано спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі (Патент України на корисну модель № 126659 від 25.06.18), що включено до реєстру галузевих нововведень (нововведення № 130/5/18). Визначено фактори, що чинять вплив на рівень копептину у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений

гострою серцевою недостатністю та окремо у групі з гіперглікемією при шпиталізації. Запропоновано шляхи оптимізації медикаментозної терапії з огляду на наявність гіперглікемії при шпиталізації з метою зниження ризику шпитальної летальності, смерті та повторної шпиталізації впродовж року, досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки. Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність відділень інтенсивної терапії та кардіологічних відділень міських та обласних лікувальних закладів України.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дослідження у повному обсязі представлено у 18 наукових публікаціях. Основні наукові положення наведено у 7 статтях, 6 з яких у фахових наукових виданнях України (4 – у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science) та 1 у закордонному виданні. Наукові праці апробаційного характеру представлено 10 тезами у матеріалах конференцій та конгресів. Додатково відображає матеріали дисертації патент України на корисну модель.

7. Структура та зміст дисертації.

Структура дисертації є типовою та викладена на 248 сторінках комп'ютерного тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 217 джерел, з них 66 – кирилицею та 151 латиною. Додатки включають наукові праці, опубліковані за темою дисертації, акти впровадження, нововведення та відомості про апробацію результатів дисертації. Робота проілюстрована 41 рисунком, цифрові дані наведено у 33 таблицях.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність обраної теми та доцільність проведеного дослідження, формулює мету та завдання, наводить наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, визначає

особистий внесок у роботу, представляє дані щодо апробації результатів та структури дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» освітлює сучасні погляди на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії спираючись на дані вітчизняних та зарубіжних наукових джерел. Розділ займає 24 сторінки друкованого тексту та складається з 5 підрозділів. У ньому детально описана епідеміологія захворювання, патогенез розвитку гострої серцевої недостатності. Наведені дані міжнародних досліджень щодо клінічних особливостей перебігу Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю та структурно-функціональних змін серця на тлі різних видів гіперглікемії. Висвітлено роль NTproBNP та копептину у діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювання, сучасні погляди на лікування хворих на Q-інфаркт міокарда з порушенням вуглеводного обміну.

Розділ 2 складається з 3 підрозділів, де представлено характеристику обстежених хворих та методів дослідження. Підрозділ 2.1 містить критерії розподілу пацієнтів на групи та підгрупи, вікову, гендерну та клінічну характеристику досліджуваних груп та групи контролю. У підрозділі 2.2 наведено методики проведених біохімічних, імуноферментних та інструментальних досліджень. Підрозділі 2.3 присвячено опису статистичних методів, що були використані у дисертаційній роботі.

У розділах 3-6 представлені результати власних досліджень.

Розділ 3 містить дані щодо особливостей перебігу гострої серцевої недостатності залежно від виду гіперглікемії за результатами об'єктивного, лабораторного та інструментального обстеження. У досліджуваних групах та підгрупах проаналізовані клінічні прояви гострої серцевої недостатності, порушення ритму та провідності, рівні глікемії та варіабельності глікемічного профілю, структурно-функціональні зміни серця за даними ехокардіоскопії, ектопічна активність серця, варіабельність серцевого ритму та добового профілю артеріального тиску за результатами безперервного добового моніторування за Холтером.

У розділі 4 наведено зміни копептину та NTproBNP, показників ліпідограми у динаміці спостереження з 1 до 12 доби. Біомаркери досліджували у всіх хворих на Q-інфаркт міокарда та групі контролю, окремо у підгрупах гіперглікемії та за класом гострої серцевої недостатності. Показники ліпідного обміну, інсуліну та індексу інсулінорезистентності аналізували за групами та підгрупами порушення вуглеводного обміну. Також у розділі представлені рівні глікемії та варіабельності глікемічного профілю залежно від виду гіперглікемії. Додатково ці показники проаналізовано за класом гострої серцевої недостатності у групі гіперглікемії при шпиталізації.

Розділ 5 присвячено аналізу кореляційних зав'язків рівня глікемії, стандартного відхилення та коефіцієнту варіації глікемічного профілю, NTproBNP та копептину з клінічними особливостями перебігу захворювання, структурно-функціональними показниками серця, показниками добового моніторування ЕКГ та артеріального тиску у хворих з гіперглікемією при шпиталізації, визначенню прогностичну цінність глікемії та досліджуваних біомаркерів щодо ризику досягнення кінцевих точок. Автором побудовані лінійні моделі множинної регресії, що дозволяють прогнозувати рівень стресової гіперглікемії у хворих без цукрового діабету та копептину, визначені фактори ризику що незалежним чином впливають на їх рівень.

У розділі 6 дисертанткою проаналізовано вплив базисної фармакотерапії Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на короточасний та віддалений прогноз хворих з гіперглікемією при шпиталізації. Оцінено виживаність хворих на шпитальному етапі та впродовж року спостереження, ризик повторної шпиталізації, досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки після проведеної тромболітичної терапії та призначення β -блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, статинів, інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II, засобів інотропної підтримки.

У розділі 7 автором представлено підсумкове узагальнення отриманих результатів та їх зіставлення з науковими положеннями літературних джерел.

Висновки сформульовані чітко, є конкретними і обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

На підставі отриманих наукових положень сформульовано 4 практичних рекомендації, що логічно завершують роботу.

8. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертація є завершеним науковим дослідженням, актуальність, наукова та практична значущість якого не викликає сумнівів. Загальна оцінка роботи позитивна, проте виникли зауваження, які не є принциповими і не знижують якість роботи:

1. Мають місце окремі граматичні помилки
2. Деякі розділи перевантажені цифровим матеріалом

У порядку уточнення окремих положень хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Який відсоток хворих отримував інсулінотерапію у різних групах гіперглікемії та чому обрана така тактика цукрознижувальної терапії?
2. Поясніть, чому з метою до обстеження та розподілу на підгрупи обрано пероральний тест толерантності до глюкози, а не визначення глікозильованого гемоглобіну?

10. Висновок

Дисертаційна робота Капшитар Наталії Ігорівни є завершеним науковим дослідженням, що має наукову новизну та практичну значимість і завдяки використанню сучасних методів обстеження пацієнтів та статистичної обробки одержаних результатів дозволяє вирішити актуальні

завдання кардіології, а саме підвищити ефективність діагностики, прогнозування та лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії.

Таким чином, дисертаційна робота Капшитар Н.І. «Удосконалення діагностики, прогнозування та лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії» повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

професор кафедри терапії і сімейної
медицини післядипломної освіти
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Федоров С.В.

