

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук Руденка Сергія Анатолійовича на дисертацію Маньковського Георгія Борисовича «Віддалені результати реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та порушенням вуглеводного обміну», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01 при ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Актуальність обраної теми дисертації. Дослідження віддалених результатів реваскуляризації міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та порушенням вуглеводного обміну у вигляді цукрового діабету (ЦД), переддіабету, інсулінорезистентності являє важливу проблему сучасної серцево-судинної хірургії та кардіології. Відомо, що в останні десятиліття всі континенти та країни світу охопила «пандемія» ЦД 2 типу. Вагомою причиною актуальності проблеми ЦД є його наслідки. Так, у хворих на ЦД у 2-6 разів підвищений ризик кардіоваскулярних катастроф. Існують різні оцінки кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із ЦД, але всі вони свідчать про те, що пацієнти з ЦД та хоча би з одним кардіоваскулярним фактором ризику чи з ураженням органу-мішені знаходяться у групі дуже високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), а інші хворі на ЦД – у групі високого ризику розвитку ССЗ. Якщо згадати, що частка ССЗ у структурі причин загальної смертності в розвинутих країнах дорівнює у середньому 50%, а при цьому половина цих летальних випадків викликана ІХС та її ускладненнями (у першу чергу - інфарктом міокарда), то лікування хворих на ІХС та супутній ЦД залишається невирішеною проблемою. На цьому тлі актуальність обраної теми дисертації Г.Б.Маньковського, яка полягає у дослідженні ефективності реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС в залежності від стану вуглеводного обміну, не викликає ніяких сумнівів.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до основних напрямків НДР ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» і є фрагментом НДР «Розробити методи інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострим коронарним синдромом при цукровому діабеті» (шифр ГК.06.01.15, № державної реєстрації 0117U002449), у якій дисертант був співвиконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів. У дослідженні вперше встановлено, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю коронарних артерій із атеросклеротичними ураженнями та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вінцевих судинах. Вперше автором доведено прямий зв'язок між наявністю та об'ємом атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця та ступенем порушення вуглеводного обміну. Це дозволило припустити наявність прихованого фактору ризику у вигляді порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій. Виявлення та корекція даної коморбідності повинна покращити прогноз хворих із ІХС, які перенесли втручання на коронарних

судинах.

Вперше показано, що найбільший ступінь гіперінсулінемії, який взаємопов'язаний із більш виразним, ангіографічно документованим атеросклеротичним ураженням усіх трьох коронарних судин серця, спостерігається у хворих на ІХС без ознак ЦД 2 типу та переддіабету. При цьому показано, що у таких хворих по мірі зростання розповсюдженості атеросклеротичного ураження коронарних судин відзначається зниження чутливості тканин до інсуліну, тобто підсилюється інсулінорезистентність. Це підкреслює незалежну патогенетичну роль гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у розвитку атеросклеротичного процесу.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Результати проведених досліджень доповнюють теоретичні уявлення про роль порушення вуглеводного обміну, як одного з факторів розвитку атеросклерозу коронарних судинах, а також фактором впливу на перебіг ІХС після реваскуляризації міокарда, що відображається у віддалених результатах.

Діагностоване під час коронарографії дво- чи трьохсудинне ураження є показом до додаткового обстеження пацієнта на предмет порушення вуглеводного обміну навіть при відсутності анамнестичних даних.

Автором доведено, що пацієнти з ЦД знаходяться у зоні підвищеної ризику рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ після КШ за рахунок появи de novo уражень в коронарних артеріях, та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного з шунтів.

При прогнозуванні перебігу віддаленого післяопераційного періоду від реваскуляризації міокарда слід враховувати, що наявність гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у хворих на ІХС є фактором ризику прогресування хвороби та погіршення її прогнозу.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику кардіохірургічних установ, що підтверджено відповідними актами впровадження, представленими у додатку А дисертації.

Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати дослідження отримані на підставі аналізу даних обстеження, лікування та подальшого спостереження великої репрезентативної групи хворих (725 хворих). У роботі використані сучасні високоінформативні методи обстеження пацієнтів (клінічні, лабораторні та інструментальні), які дозволили створити базу даних для застосування методів варіаційної статистики і кореляційного аналізу. Така кількість дослідженого матеріалу, а також спектр використаних методів дослідження дозволили отримати об'єктивні результати щодо поставлених завдань і надали науковій роботі високого ступіння достовірності.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Наукові та прикладні результати дисертації достатньо повно висвітлені в опублікованих роботах і авторефераті. За результатами дослідження опубліковано 14 робіт. Серед них: 6 статей – у фахових наукових виданнях, які входять до переліку МОН України (2 з них індексовані у міжнародних наукометрических базах), 2 статті – у медичних нефахових виданнях, 5 тез доповідей на наукових конгресах та конференціях та 1 патент на корисну модель.

Обсяг і рівень викладення відповідають вимогам щодо публікацій результатів дисертацій.

Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертаційної роботи і відображає її суть. Основні положення дисертації та висновки, представлені в авторефераті, ідентичні за змістом.

Аналіз основного складу роботи. Робота викладена на 169 сторінках друкованого тексту і включає: вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи», 4 розділи власних досліджень, розділ аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновки і перелік використаних джерел літератури (167 найменувань). Дисертація проілюстрована 25 рисунками та 27 таблицями.

Вступ. Написаний лаконічно, структурно відповідає вимогам МОН України, містить всі рубрики, що характеризують дослідження. Мета роботи сформульована чітко, лаконічно. Завдання дисертації сформульовані автором чітко, логічно й послідовно.

Розділ 1. Огляд літератури. В огляді літератури автор розглянув сучасні погляди на ЦД як фактору розвитку ІХС із ризиками виникнення нових випадків інфаркту міокарда і значного росту смертності від ІХС. Цікавим є тлумачення «кардіометаболічного ризику», який включає участі цілого ряду традиційних і не традиційних факторів ризику в формуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин при ЦД. Автор зупинився також на сучасних підходах до медикаментозної терапії хворих на ІХС та ЦД, відмітивши, що незважаючи на досягнуті успіхи такої терапії, перебіг і прогноз захворювання у хворих на ЦД та ІХС залишається гіршим у порівнянні з таких осіб з ІХС без ЦД. В огляді літератури узагальнені новітні погляди на реваскуляризацію міокарда у хворих на ІХС та ЦД. Співставлені дані щодо ефективності і безпеки різних підходів до проведення черезшкірної ангіопластики або коронарного шунтування у таких хворих. Аналіз публікацій дозволив автору зробити висновок про необхідність продовження активних наукових досліджень у цій галузі.

Розділ 2. Матеріал та дизайн дослідження. У цьому розділі автор наводить схему розподілу всіх спостережень відповідно до різних етапів дослідження. Чітко визначені критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження. Представлені методи створюють цілісне уявлення про процес дослідження.

Розділ 3. Клініко-інструментальні характеристики хворих на ішемічну хворобу серця із різним ступенем ураження коронарних артерій. Розділ присвячено характеристикам клінічного стану пацієнтів з ІХС з урахуванням супутніх екстракардіальних захворювань. Крім того, автор приділив увагу даним анамнезу, що дозволило провести сумарний аналіз поширеності факторів ризику захворювання серця та судин у обстежених пацієнтів. Опис стану коронарних артерій у хворих на ІХС супроводжується ілюстраціями коронаrogram, що надає більшої достовірності текстовому матеріалу. Для оцінки вираженості уражень коронарних артерій автором було введено сумарний показник ступеня ураження коронарних артерій, який у подальшому був використаний автором при встановленні зв'язку порушення вуглеводного обміну та вираженості уражень коронарних артерій у пацієнтів з ІХС.

Розділ 4. Вуглеводний обмін та чутливість тканин до інсуліну у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від виразності ураження коронарних артерій. Всім хворим, які увійшли до дослідження, проводилося визначення рівня глюкози в плазмі крові та рівня глікованого гемоглобіну крові. Визначення рівню інсуліну в плазмі крові та чутливості тканин до інсуліну у хворих на ІХС і

подальше співставлення отриманих даних вуглеводного обміну з кількістю коронарних судин з атеросклеротичним ураженням дозволило встановити взаємозв'язок між інсульнорезистентністю, гіперінсульнемією, з одного боку, та розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження коронарних судин, з іншого.

Розділ 5. Віддалені результати проведення черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з нормальним та порушенім вуглеводним обміном. У даному розділі представлено порівняльний аналіз результатів черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів без порушення та з порушенням вуглеводного обміну. При цьому була врахована тактика ЧКВ (стенти з лікувальним покриттям, стенти без лікувального покриття, виключно перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика). Автором проаналізовано можливі фактори ризику, які могли вплинути на прохідність судини в місці втручання у пацієнтів після ЧКВ, а саме - недостатній контроль дисліпідемії, недотримання режиму прийому статинів та дієтичних рекомендацій, а також – паління. Результати порівняння дозволили авторові зробити висновок про те, що наявність у хворих ЦД є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідність проведення повторного ЧКВ. В той же час, наявність ЦД достовірно не підвищує ризик появи рестенозу при використанні стентів з лікувальним покриттям при первинному ЧКВ. Також показано, що вибір тактики первинного втручання на користь тільки балонної ангіопластики або імплантації стентів без лікувального покриття у хворих на ЦД обумовлює достовірно вищий ризик рестенозу порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну. Такі висновки доцільно враховувати при виборі тактики реваскуляризації у хворих на ЦД у повсякденній клінічній практиці.

Розділ 6. Віддалені результати проведення коронарного шунтування у хворих з нормальним та порушенім вуглеводним обміном. Розділ написаний методологічно подібно до попереднього розділу. Так, автором проведено порівняльний аналіз результатів коронарного шунтування у пацієнтів без порушення та з порушенням вуглеводного обміну також з урахуванням особливостей кардіохірургічного втручання (середня кількість шунтів, використання лівої маммарної артерії для шунтування ПМШГ, клананна корекція). Автором проаналізовано ті ж самі фактори ризику, як і в попередньому розділі. За результатами аналізу автор вважає, що наявність у хворих ЦД є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ після попереднього КШ. Причина - *denovo* уражень в коронарних артеріях, та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного з шунтів.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів. В цьому розділі автор узагальнює всі результати, які переконливо свідчать про роль порушення вуглеводного обміну у розвитку коронарного атеросклерозу, вплив цих порушень на подальший перебіг захворювання та ефективність реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС.

Висновки відображують основні результати дослідження, відповідають поставленим задачам.

Практичні рекомендації дозволяють використовувати їх у практиці кардіохірургічних установ.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають вимогам МОН України. Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації та автореферату немає.

До автора є запитання:

1. З чим пов'язано те, що серед хворих на ЦД частка пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда дорівнює 25%, а у хворих без ЦД - 40%?
2. Чому вік включення пацієнтів було обрано в діапазоні 40-80 рр.?
3. Який чинник спровокував таке співвідношення жінок у дослідженні, що склало 49,5%?
4. У дослідженні не висвітлено аналіз змішаних груп пацієнтів. Чому?

Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці.

Результати досліджень можуть бути впроваджені в клінічну практику закладів серцево-судинної хірургії. Теоретичні результати дисертації можуть бути використані в учебних програмах з серцево-судинної хірургії. Впровадження результатів дисертаційної роботи в практичній охороні здоров'я дозволить покращити рівень спеціалізованої медичної допомоги населенню країни.

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація Маньковського Георгія Борисовича «Віддалені результати реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та порушенням вуглеводного обміну» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею. В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове рішення наукової задачі щодо ефективності методів реваскуляризації міокарда у хворих з ІХС в залежності від стану вуглеводного обміну.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових фахових виданнях і пройшли належну апробацію.

Дисертаційна робота відповідає вимогам п.п.9,11,12,13 «Порядку присудження наукових ступенів (Постанова КМ України № 567 від 24.07.2013р.), які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Завідувач відділу хіургічного лікування ішемічної хвороби серця
ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова
НАМН України»,
к. мед.н.

Підпис к.мед.н. Руденко С.А.
засвідчую
Учений секретар ДУ НІССХ
к. мед. н.

С.А.Руденко



О.В.Рибакова

*Звернок нараджений до співробітника
20.08.2019 р. Уч. секретар Еліз. О.В.Руденко*