

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету МОЗ України, м. Полтава, доктора медичних наук, професора Казакова Юрія Михайловича на дисертаційну роботу Самчука Олега Олеговича «Клініко-патогенетичні особливості перебігу серцевої недостатності на фоні коронавірусної хвороби», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.088 у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Прогресуюча пандемія нової коронавірусної інфекції - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2), яка за останні роки повністю охопила сучасну цивілізацію, продемонструвала підвищений ризик важкого перебігу і летального результату COVID-19 у пацієнтів похилого віку з супутньою коморбідною патологією. Ряд сучасних наукових досліджень звертають увагу на високу поширеність при COVID-19 серцево-судинних уражень, які обумовлюють ускладнений перебіг даної патології у хворих з проявами серцевої недостатності. Саме тому ґрунтовне вивчення поширеності серцево-судинних ускладнень та їх прогностичних наслідків при підтверженому діагнозі коронавірусної хвороби, детальний аналіз патоморфологічних висновків з подальшим клініко-патоморфологічним співставленням є надзвичайно актуальним та важливим. Вкрай актуальною в світі є проблема діагностики прогресуючої серцевої недостатності (СН) на тлі респіраторної недостатності. На сьогодні не має єдиних чітких підходів запропонованих для верифікації цього стану. Тому пошук та аналіз можливих методів діагностики погіршення серцевої діяльності у пацієнтів з респіраторними розладами на тлі коронавірусної пневмонії, ускладненої дихальною недостатністю, залишається надзвичайно важливим.

Невирішеною проблемою є і те, що пацієнти з COVID-19 можуть мати підвищений ризик розвитку СН навіть при відсутності в анамнезі серцево-судинних захворювань або факторів ризику серцево-судинних захворювань. Саме тому запропонований і досліджений дисертантом алгоритм ранньої діагностики СН може бути корисним для прогнозування несприятливих наслідків хвороби і їх своєчасного усунення.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому та методологічному рівні, є складовою комплексної науково-дослідної теми кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (№ державної реєстрації 0120U002142). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Чітко сформульовано мету дослідження, поставлені завдання відповідають визначеній меті. Використані сучасні клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, аналіз протоколів патологоанатомічного дослідження, що успішно забезпечило досягнення наукових цілей. Змістовно й докладно представлена клінічна характеристика досліджуваних хворих, зазначені критерії їх включення та не включення до проведеного дослідження. Відображення даних відповідає загальноприйнятим стандартам. Застосовано потужний блок статистичних методів, які дозволили ґрунтовно й послідовно представити отримані наукові здобутки. Статистичні методи обрані відповідно до характеру даних, що аналізуються.

Наукові публікації автора відображають наукові результати, отримані в дослідженні, містять глибокий аналіз сучасних наукових джерел з питання, що вивчається.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Вперше в Україні комплексно вивчено клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу ХСН на фоні коронавірусної інфекції. Доповнено дані поширеності коморбідної патології серед пацієнтів з COVID-19-пневмонією та її вплив на прогноз пацієнтів. Виявлено залежність методу ПЛР-тестування від терміну забору, віку пацієнта та важкості хвороби.

Уперше запропоновано та продемонстровано практичну цінність запропонованого діагностичного підходу динамічної оцінки в сироватці крові рівня NT-proBNP (N-кінцевого прогормону мозкового натрійуретичного пептиду), а саме – при встановленні декомпенсації ХСН на фоні COVID-19 пневмонії, ускладненій респіраторними розладами у пацієнтів як із систолічною, так і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, незалежно від значень тропоніну та тривалості і важкості ХСН.

Автором вперше застосований підхід до відокремлено прогностично-несприятливих факторів декомпенсації ХСН: підвищення рівнів IL-6, Д-димерів, тропоніну I, креатиніну, зниження показників сатурації киснем крові; розвиток інфаркту міокарда (ІМ), аритмії та гіпертонічний криз.

У хворих з ожирінням на фоні ХСН та COVID-19 доведено важливість оцінки рівня високочутливого тропоніну I, а не натрійуретичних пептидів (НП), оскільки на рівень останніх має суттєвий вплив надлишкова вага пацієнтів, і тому значення можуть бути хибнонегативними.

Дисертантом вперше описані та проведені клініко-патоморфологічні паралелі уражень серця. Уперше продемонстровано, що поява міокардіальної макрофагальної інфільтрації інтерстицію та субепікардіальної жирової тканини серця асоціюється зі зростанням ключового маркера серцевої недостатності – NTproBNP (показника N-кінцевого прогормону мозкового натрійуретичного пептиду) та важкими гіпоксичними проявами, а тому може бути відображенням процесів ремоделювання серця. Продемонстровано відсутність типових

симптомів ІМ, міокардиту при COVID-19, що робить діагностику цих станів складною і потребує клінічної настороженості практичних лікарів.

Підтверджено важливість скринінгової оцінки міокардіальних біомаркерів sST2 (розчинна форма супресора пухлиногенності 2) та NTproBNP у госпіталізованих з приводу COVID-19 пацієнтів, яка дозволяє прогнозувати розвиток несприятливих подій та проводити відповідну стратифікацію пацієнтів.

Наукові результати дисертаційної роботи представлені в 12 наукових працях: 8 статей (із них 7 – у фахових виданнях України, 3 статті у виданнях, індексованих у наукометричній базі Scopus (із них 1 опублікована за кордоном), 2 інформаційних листи та 2 тези.

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на 5th RECOOP International Student And 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences (м. Будапешт, 20-21 квітня 2023 р.) та на XIX конгресі Світової федерації українських лікарських товариств.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

До ретроспективного та проспективного дослідження залучено достатньо велику кількість стаціонарних пацієнтів, що проходили лікування в умовах клінічної бази кафедри. Усі досліджувані особи відповідали зазначеним критеріям включення та віднесені до визначених клінічних груп, які чітко окреслені. Представлена детальна клінічна характеристика учасників дослідження, проведено обстеження із застосуванням всіх запланованих методик, які є сучасними та науково обґрунтованими.

Статистичний аналіз даних дослідження, проведений з використанням адекватно підібраних методів, забезпечив можливість глибокого наукового осмислення та ефективного представлення отриманих результатів у дисертаційній роботі та у наукових публікаціях. Сформульовані висновки ґрунтуються на власних результатах дослідження та опосередковують практичні рекомендації.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Поставлене наукове завдання виконане у повному обсязі на високому науковому та методологічному рівні. Автор провів ретельний аналіз наукових літературних джерел, склав дизайн дослідження, обрав відповідні сучасні методики. Застосовані методи дослідження дозволили отримати наукові результати, які розкривають сутність проблеми, що досліджується, та дають нові наукові факти з питань, що вивчалися.

Автор застосував глибокий статистичний аналіз отриманих даних, провів аналіз та узагальнення результатів власного дослідження, зіставляючи з даними, отриманими іншими науковцями, зробив власні наукові висновки та склав практичні рекомендації. Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Вищезазначене підтверджує оволодіння дисертантом методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота має суттєве теоретичне і практичне значення. За допомогою вперше застосованого підходу виокремлено прогностично-несприятливі фактори декомпенсації ХСН. До них належать: підвищення рівнів ІЛ-6, Д-димерів, тропоніну І, креатиніну, зниження показників сатурації киснем крові; розвиток ІМ, аритмії та гіпертонічний криз.

У хворих з ожирінням на фоні ХСН та COVID-19 доведено важливість оцінки рівня високочутливого тропоніну І, а не НП.

Обґрунтовано та продемонстровано практичну цінність запропонованого діагностичного підходу динамічної оцінки в сироватці крові показника NT-proBNP.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження роблять вагомий внесок до вирішення проблеми вдосконалення стратегій ефективного

менеджменту пацієнтів з серцевою недостатністю на фоні коронавірусної хвороби.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота має стандартну структуру, викладена грамотною українською мовою, з доречним використанням наукової термінології та лексики.

Дисертація представлена на 215 сторінках машинописного тексту (з них – 155 сторінок основного тексту), складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду наукової літератури, розділу матеріалів та методів дослідження з наведенням клінічної характеристики обстежених осіб та опису основних застосованих методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, що включає 304 найменувань (з них латиницею 281, кирилицею 23), десятих додатків. Робота ілюстрована 31 таблицями та 23 рисунками.

У розділі «Огляд літератури» представлені сучасні наукові дані стосовно пріоритетних напрямків дисертаційного дослідження. Базуючись на сучасних наукових даних, автор наводить епідеміологічні дані коронавірусної хвороби, зосереджує увагу на неоднозначну поширеність ССЗ в пацієнтів із COVID-19, при цьому ризик смерті серед пацієнтів із COVID-19 суттєво підвищувало зростання рівня тропонінів у сироватці крові органних ускладненнях цього захворювання, наводить глибоку наукову базу даних про тісний патогенетичний зв'язок перебігу гіпертонічної хвороби і COVID-

19 з метою покращення розуміння механізмів, що лежать в основі додаткових ризиків ГХ при COVID-19 для визначення найкращих та найбезпечніших способів лікування тих, хто має важкі прояви коронавірусної хвороби. Освітлює питання розвитку ішемії міокарда при атеросклеротичному ураженні судин на фоні коронавірусної інфекції, яка активує запальні шляхи та призводить до гіперкоагуляції крові. Автор демонструє тісний зв'язок ожиріння та цукрового

діабету 2 типу з тяжкістю перебігу в пацієнтів із COVID-19 і зростанням смертності від ускладнень. Дисертант звертає увагу на значення біомаркерів серцевої недостатності у встановленні первинного діагнозу, стратифікації ризику та прогнозуванні перебігу захворювання на фоні коронавірусної хвороби, молекулярні та імунні механізми проникнення та пошкоджуючої дії вірусу SARS-CoV-2 і обґрунтовує доцільність пошуку тригерів несприятливого прогнозу перебігу серцевої недостатності з урахування факторів взаємообтяження при коронавірусній хворобі.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автор навів дизайн дослідження, надав детальну характеристику обстежених хворих, критерії включення та не включення до груп дослідження. Наведені діагнози відповідають затвердженим класифікаціям, що зазначені в уніфікованих протоколах та стандартах надання медичної допомоги з відповідних захворювань, вказані критерії їхнього встановлення. Детально описані клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, докладно і змістовно освітлені алгоритми лабораторно-діагностичного обстеження хворих. Дані пацієнтів представлені у таблицях у відсотках та абсолютних числах із статистичним порівнянням з даними здорових осіб. Докладно зазначені застосовані методи статистичного аналізу.

У розділ 3 дана клінічна характеристика хворих з COVID-19 пневмонією в ретроспективному аналізі, представлені клініко-лабораторні особливості перебігу COVID-19 у обстежених хворих в залежності від віку і статі, аналіз залежності результатів позитивного тесту ПЛР від віку пацієнтів, часу забору тесту та важкості COVID 19-пневмонії. Детально дана поширеність коморбідних станів при COVID 19 пневмонії, освітлені фактори несприятливого прогнозу та поширеність смертності у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 пневмонією та ХСН.

Відмічено, що результати ретроспективного аналізу мали ряд обмежень та не дали чіткої відповіді на частину запитань. Одним із таких вагомих обмежень була неможливість розрізнити клінічні ознаки декомпенсації ХСН при COVID-19 пневмонії через типові симптоми задишки та результати

фізикального обстеження, відсутність у більшості пацієнтів ЕхоКГ та визначення НП під час госпіталізації, які вважають «золотим стандартом» в оцінці дисфункції лівого шлуночка та прогнозуванні результатів лікування.

При наданні клінічної характеристики хворих з COVID-19 пневмонією та ХСН у проспективному аналізі вкрай важливим у веденні ХСН та COVID 19 є вплив на керовані фактори ризику декомпенсації у всіх пацієнтів із ХСН та коронавірусною хворобою і своєчасна діагностика декомпенсації ХСН, яка є обтяжливою в рутинній клінічній практиці. З цих причин визначення NT-proBNP є корисним не лише під час діагностики пацієнта/госпіталізації, але й динамічно під час спостереження за пацієнтом.

Розділ 4 присвячений вивченню клініко-патоморфологічних особливостей ураження серця при COVID-19. За матеріалами цього розділу дисертації автором встановлено, що у померлих пацієнтів COVID-19 в більшості випадків серцеві аномалії, а в кожного четвертого пацієнта відзначається інфільтрація мононуклеарними клітинами, яка асоціюється зі зростанням NTproBNP, низькою сатурацією кисню в капілярній крові та зростанням аспартатамінотрансферази. Основними причинами смерті внаслідок COVID-19 пневмонії у 84,9% є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), у 19,5% легенева емболія.

У 5 розділі автором висвітлені основні питання біомаркерів sST2 та NTproBNP у прогнозуванні несприятливого перебігу при COVID-19. На основі результатів цього дисертаційного фрагменту роботи автор дійшов висновку, що вимірювання міокардіальних біомаркерів sST2 та NTproBNP дозволяє прогнозувати розвиток несприятливих подій у госпіталізованих з приводу COVID-19 пневмонії без ХСН і може бути корисним інструментом для практичних лікарів при діагностиці СН у госпіталізованих хворих на основі вимірювання NTproBNP. Результати докладно показово відображені у таблицях, графіках та діаграмах

Розділ 6 містить аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження. Отримані дані співвіднесені з результатами інших дослідників,

наведені твердження, які лягли в основу висновків, зроблених автором. Розділ викладений змістовно, послідовно й логічно відображає опрацювання отриманих наукових результатів.

Висновки та практичні рекомендації дисертації органічно походять з матеріалів наукового дослідження, змістовно відображають його результати, є логічними, лаконічними й інформативними, підкреслюють новизну і значущість проведеного наукового дослідження.

Дисертаційна робота є ґрунтовним й завершеним науковим дослідженням.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Практичні рекомендації, наведені у дисертаційній роботі, є корисними й значущими для сучасної кардіологічної й загальної медичної практики. З метою своєчасного виявлення декомпенсації ХСН у госпіталізованих хворих на COVID-19 рекомендоване динамічне вимірювання в сироватці крові показника NT-proBNP. У пацієнтів з COVID-19 та ХСН рекомендовано проводити рутинний аналіз прогностично-несприятливих факторів погіршення серцевої функції (виміряти рівні ІЛ-6, Д-димерів, тропоніну І, креатиніну, показників сатурації киснем крові) з метою своєчасної корекції та попередження розвитку декомпенсації ХСН. Хворих на COVID-19 незалежно від наявності серцево-судинних захворювань необхідно відносити до групи ризику розвитку серцево-судинних подій та з метою стратифікації проводити скринінг рівня серцевих біомаркерів sST2 і NTproBNP.

9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дослідження опубліковано 12 наукових праць: 8 статей (із них 7 – у фахових виданнях України, 3 статті у виданнях, індексованих у наукометричній базі Scopus (із них 1 опублікована за кордоном), 2 інформаційних листи та 2 тези. Опубліковані роботи повністю відображають

зміст проведеного дослідження.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає. Дисертація написана українською мовою, відповідає науковому стилю викладу матеріалу.

Проте, слід зазначити наступне:

1. В матеріалах дисертації присутні деякі орфографічні та стилістичні помилки, які потребують виправлення та корекції.

2. Доцільно було б в клінічній дисертаційній роботі навести ряд клінічних прикладів, що може значно покращити якість та наочність представленого матеріалу.

3. У списку літератури джерел переважають іноземні (281 із 304) при наявності достатньої кількості вітчизняних джерел за даною тематикою

Однак зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. На чому, на Ваш погляд, можуть ґуртуватись гендерні відмінності таких міокардіальних біомаркерів як NT-proBNP та sST2 у хворих з даною клінічною патологією?

2. Чи проводився пошук кореляційних зв'язків між міокардіальними біомаркерами та показниками коагуляційного гемостазу, якщо так, то які були результати?

3. Чи може свідчити відсутність нормалізації рівнів NT-proBNP та sST2 в крові про недостатню ефективність підбраної терапії у пацієнтів з даною патологією?

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Наукове дослідження проведено з дотриманням усіх етичних норм і вимог, які висуваються до біомедичних досліджень. Перед початком дослідження розроблений автором протокол пройшов процедуру затвердження

локальною етичною комісією. Усі учасники дослідження перед початком будь-яких процедур дослідження підписали Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та про обробку персональних даних, у відповідності до положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Дисертаційна робота написана самостійно, базується на особистих дослідженнях здобувача, текст не містить елементів компіляції, фальсифікації, фабрикації, плагіату та запозичень.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Самчука Олега Олеговича «Клініко-патогенетичні особливості перебігу серцевої недостатності на фоні коронавірусної хвороби, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання, а саме – вдосконалення діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності на тлі коронавірусної хвороби на підставі вивчення поширеності даного патологічного стану, особливостей перебігу з урахуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, встановлення клінічних та патоморфологічних паралелей ураження серця при COVID-19 та виявлення прогностичних чинників, застосовуючи рівень біомаркерів sST2 та NTproBNP у прогнозуванні несприятливого перебігу при COVID-19, що визначають прогноз даної коморбідної патології.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Самчука Олега Олеговича «Клініко-патогенетичні особливості перебігу серцевої недостатності на фоні коронавірусної хвороби» відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 р. № 40 та Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та

скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор, Самчук Олег Олегович, має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини
Полтавського державного
медичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор


Ю.М. Казаков

