

В І Д Г У К

додаткового опонента, доктора медичних наук, професора Шведа Миколи Івановича на кандидатську дисертацію Куцина Олександра Олександровича "Стан вінцевого русла та особливості перебігу ішемічної хвороби серця у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття", виконану в ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України і подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія

1.Актуальність обраної теми. У наш час хвороби системи кровообігу (ХСК) залишаються основною причиною смерті населення у всьому світі. Від ХСК щорічно у світі помирає понад 17 мільйонів осіб, що складає близько третини усіх випадків смерті(ВООЗ, 2010), в Україні від ССЗ щорічно помирає понад 460 тис. людей. У структурі смертності ішемічна хвороба серця становить біля 43%. При цьому слід зауважити, що за останні три десятиліття в країнах з розвинутою економікою смертність від ССЗ скорочувалась щорічно на 2,5-3%, що дозволило знизити цей показник з 70% до 40-50%. Такому стрімкому зниженню серцево-судинних ризиків цивілізований світ завдячує комплексному застосуванню серед населення профілактичних(боротьба з факторами ризику, в т.ч. широке використання ліпідзнижуючої терапії) та впровадження високотехнологічних методів хірургічного лікування і реабілітації хворих на ІХС. На жаль, в Україні показник смертності залишається одним із найвищих у Європі, сягаючи понад 64%, а за рівнями поширеності та захворюваності на ІХС "лідирують" дві області західного регіону, саме Чернівецька та Закарпатська. У той же час, смертність від ІХС у Закарпатській області є найнижчою в Україні. Однією з можливих причин низького рівня смертності може бути те, що

80% області займає гірська місцевість і значна частина населення проживає саме в гірських умовах. На це припущення настановляють добре відомі експериментальні та клінічні дослідження щодо позитивного впливу хронічної гіпоксії на гемодинамічні показники, ліпідний спектр крові та фізичну працездатність здорових людей, спортсменів та хворих на ІХС(М.М.Міррахімов, 1975-2002; Д.І.Топурія, 1975; К.А.Айтбаєв, 1985; Т.М.Мураталієв, 1991; Є.Н.Ткачук і співав.,1993; L.G.Moore, 1998).

Подібних досліджень в Україні в останні десятиліття не проводилось, хоча в цьому є доцільність і необхідність. Зауважу, що в гірських умовах постійно проживають близько 140 млн. людей по всьому світу (Анди у Південній Америці, Гімалаї у Азії, Альпи у Європі), в Україні нараховують понад один мільон гірських жителів, а багато людей періодично мігрують в гори зі спортивною, туристичною чи іншою метою.

Вищенаведені факти обґрунтовують актуальність, своєчасність та необхідність наукового дослідження, проведеного Куцином О.О., що має важливе теоретичне та практичне значення для клінічної медицини і спрямоване на виявлення відмінностей у стані в'язового русла та особливостей перебігу ІХС у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття.

2.Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Регіональні особливості розповсюдження, клінічних проявів та ефективність лікування захворювань внутрішніх органів у хворих з різних висотних зон Закарпаття», державний реєстраційний номер 0115U005285, співвиконавцем якої є дисертант.

Тема дисертації затверджена РПК «Кардіологія та ревматологія» МОЗ і АМН України 03.02.2014 р.(Протокол №75/10).

3.Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Вірогідність висновків і отриманих результатів, які узагальнені в дисертаційній роботі, ґрунтуються на підставі комплексного клінічного, ангіографічного, лабораторного, біохімічного та інструментального досліджень, які були проведені у 331 хворого з ІХС. Усі пацієнти були розподілені на наступні групи: 138 хворих з ІХС з гірських населених пунктів, 145 пацієнтів з рівнинних населених пунктів та 48 пацієнтів з інфарктом міокарда на фоні ангіографічно інтактних вінцевих артерій, які лікувалися стаціонарно у Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Термін спостереження за включеними в обстеження пацієнтами тривав з 2008 по 2013 рік.

З метою повноцінного обстеження пацієнтів використовувалися клінічні методи дослідження, біохімічні лабораторні методи дослідження крові, електрокардіографічне (ЕКГ), одно- та двомірне ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження, велоергометрія, добове моніторування ЕКГ за Холтером, інвазивна (катетерна) коронароангіографію (КАГ) з вентрикулографією, аналіз первинної медичної документації та показників здоров'я населення, методи описової статистики, кореляційного, одно- та багатofакторного регресійного аналізу.

Методики, що застосовувалися з метою обстеження хворих, є загальноновживаними, адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. До обговорення залучено достатню кількість літературних джерел (201).

Відмінності показників досліджуваних груп оцінювалися за допомогою t-тесту Стюдента. З метою кореляційний аналізу оцінювали

коефіцієнт кореляції Пірсона. Регресійний аналіз використовувався для виявлення зв'язку між ознаками. Статистичні обчислення виконувалися за допомогою редактора електронних таблиць MS Excel 2007 на персональному комп'ютері.

Методологічно вірна рандомізація хворих в групах та статистично достатня кількість хворих у кожній групі дозволили автору порівнювати клінічні, лабораторні та ангіографічні показники в кожній з них, отримати достовірні результати і зробити аргументовані висновки. Висновки дисертації конкретні і повністю відповідають зазначеним задачам дослідження. Високий методичний рівень дослідження та застосування сучасних методів дослідження підтверджують вірогідність висновків. Практичні рекомендації логічно пов'язані з висновками роботи.

4. Наукова новизна і практична цінність отриманих результатів.

Найбільш вагомим науковим результатом автора є те, що в дисертаційному дослідженні вперше в Україні визначено кореляційні зв'язки між висотою проживання осіб над рівнем моря та особливостями перебігу в них ІХС, виявлено гендерні та вікові особливості перебігу ІХС, відмінності щодо поширеності факторів ризику ІХС, механізмів гемодинамічної адаптації у горян та жителів рівнини, запропоновано нові клініко-лабораторні та інструментальні критерії для відбору пацієнтів на планову коронароангіографію.

Автором вперше проведена порівняльна оцінка стану в'язового русла з визначенням кількості та ступеня ураження в'язових артерій у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття, а також доповнено наукові дані щодо визначення претестової імовірності ІХС, зважаючи на висоту проживання.

Практична значимість отриманих результатів дослідження полягає в тому, що дисертантом запропоновано і впроваджено алгоритм

оцінки стану вінцевого русла. Встановлено предиктори стенозуючого коронаросклерозу та предиктори ангиографічно інтактних вінцевих артерій, та категорії населення, які потребують та не потребують проведення коронароангіографії.

Результати дисертаційної роботи Куцина О.О. впроваджено у практику роботи терапевтичних та кардіологічних відділень лікувальних закладів Закарпатської, Чернівецької та Івано-Франківської областей, які мають гірські райони, отримані теоретичні відомості також використовуються в навчальному процесі терапевтичних кафедр вищих медичних закладів освіти України.

5.Значимість результатів роботи для науки і практики.

Отримані автором наукові дані суттєво розширяють наші уявлення про патогенетичні механізми та особливості розвитку різних форм ішемічної хвороби серця у жителів гірських та низинних регіонів. Встановлено предиктори діагностики інтактних та уражених атеросклерозом вінцевих судин для горян та жителів рівнини за гендерними, віковими, гемодинамічними та електрофізіологічними критеріями. Доведено, що проведення оцінки загального клінічного стану, а також визначення функціонального резерву коронарного русла з урахуванням факторів кардіо-васкулярного ризику дозволяють покращити ранню діагностику гострих і хронічних форм ІХС, своєчасно сформувати диспансерні групи ризику і проводити адекватні лікувально-профілактичні заходи. Про пріоритетність досліджень автора свідчить наявність Патенту України на корисну модель №97325 «Спосіб визначення стану вінцевого русла у жінок віком до 50 років зі стенокардитичним синдромом».

6.Структура та обсяг дисертації, оцінка її змісту. Дисертація викладена українською мовою на 159 сторінках основного тексту і

складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і обґрунтування отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 201 літературне джерело, із них 25 кирилицею та 176 латиною. Текст ілюстровано 20 таблицями, 11 рисунками. У кінці кожного розділу власних досліджень наведені публікації автора, які підтверджують, що матеріали дисертації у повній мірі відображені у друкованих працях.

У **“Вступі”** подана інформація щодо актуальності теми дисертації та підкреслено її медико-соціальне значення. Чітко сформульовані мета та конкретні задачі, зазначені наукова новизна роботи та практична значимість отриманих результатів дослідження. Наведені дані про апробацію роботи, повноту відображення її основних результатів в літературі, окреслено особистий внесок автора. Із **“Вступу”** випливає, що результати виконаної роботи були доведені та широко обговорені на науково-практичних конференціях, конгресах кардіологів та засіданнях товариства терапевтів різного рівня. Зазначено, що автор фактично самостійно провів відбір та клініко-інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих кількісних результатів, їх аналіз, узагальнення та написання тексту дисертації.

В розділі **“Огляд літератури”(23 стор.)** автором проаналізовано основні вітчизняні та іноземні наукові джерела по досліджуваній проблемі за останні 20 років. Наведені літературні дані дають глибоке розуміння пристосувальних змін у серцево-судинній системі при постійному чи тимчасовому перебуванні людини у гірській місцевості. Розглянута поширеність факторів ризику ІХС серед постійних мешканців гір та мігрантів. Надані відомості щодо впливу фізичного навантаження на здорових осіб та пацієнтів з ІХС в умовах висоти. Розглянуто питання гострих коронарних синдромів серед горян та рівень смертності від ІХС

серед цих осіб. Огляд літератури торкається особливостей перебігу ІХС у різних регіонах світу, проте стан вінцевого русла та клінічні особливості ІХС серед мешканців Українських Карпат на сьогодні є практично не вивченими, що підтверджує доцільність дисертаційної роботи.

В розділі "Матеріали та методи дослідження"(15 стор.) наведена детальна інформація щодо методів клінічного, ангіографічного, біохімічного, інструментального досліджень, що застосовувалися у процесі обстеження хворих. Детально описані критерії включення і виключення пацієнтів з дослідження, рандомізація хворих на окремі групи. Надалі подана гендерна та вікова характеристика досліджуваних груп пацієнтів. Наявна також характеристика цих груп за результатами велоергометричного тестування та холтерівського моніторування ЕКГ. Підкреслено, що групи хворих є порівняними за віковими, статевими і клінічними показниками. Охарактеризовані методики лікування хворих.

Наведено методи статистичної обробки та порівняння отриманих цифрових результатів: підраховані критерії Ст'юдента, достовірність статистичних показників (параметр p), параметричний кореляційний критерій Пірсона, непараметричний метод рангової кореляції Спірмена.

Третій розділ «Особливості клінічного перебігу та стан вінцевого русла у хворих на ІХС, мешканців гірських та рівнинних регіонів Закарпаття» (42 стор.) складається з чотирьох підрозділів і містить аналіз динаміки поширеності, захворюваності та смертності від ІХС у Закарпатській області протягом 2011-2014 рр. Він включає порівняльний аналіз клінічних, ангіографічних, лабораторних та інструментальних параметрів у пацієнтів з ІХС, що є мешканцями гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття, представлено також поширеність факторів ризику серед вказаних когорт пацієнтів. Окремий підрозділ присвячений особливостям перебігу ІХС серед мешканців різних висотних регіонів при наявності цукрового діабету. Проведена

детальна статистична обробка матеріалу, результати якої зведені в таблиці та наглядні рисунки. На основі представлених даних автор робить висновок, що у мешканців гірських населених пунктів нестабільні стенокардії діагностували в 4 рази частіше, але інфаркт міокарда виникав на 7 років пізніше, ніж у жителів рівнини. Одночасно у горян зі стабільною ІХС виявляли суттєво кращі показники систолічної функції серця та менші розміри лівого передсердя. У чоловіків рівнини в 2 рази частіше виявляли багато судинні ураження серця, інфаркт міокарда у них виникав на 5 років раніше, ніж у жінок і в 3-4 рази частіше розвивалась післяінфарктна аневризма лівого шлуночка. У жителів рівнини достовірно частіше виявляли фактори ризику ІХС та розвиток АГ, ЦД на 5-7 років раніше, ніж у горян.

Четвертий розділ «Предиктори інтактних та уражених коронарних артерій серед мешканців Закарпаття, хворих на ІХС» (10 стор.) містить інформацію щодо предикторів інтактних вінцевих артерій та предикторів стенозуючого коронаросклерозу, алгоритми відбору пацієнтів, які мають високий ризик стенозування вінцевих артерій, для проведення коронароангіографії. Крім того, виокремлені категорії населення, які мають дуже високу ймовірність виявлення інтактних вінцевих артерій та не потребують проведення коронароангіографії. Встановлено, що жіноча стать, вік до 50 років, збережені ФВ ЛШ та розміри ЛП, відсутність гіпертрофії ЛШ та ІМ в анамнезі асоціюються з інтактними вінцевими артеріями. Отримані дані можна використати для формування відповідних диспансерних груп.

В п'ятому розділі дисертації «Інфаркт міокарда на фоні інтактних коронарних артерій серед мешканців різних висотних регіонів Закарпаття» (10 стор.) розглянуто проблему інфаркту міокарду на фоні ангіографічно інтактних вінцевих артерій серед горян та мешканців рівнини. Встановлено провідні фактори ризику щодо розвитку

такого інфаркту, його основні гендерні та вікові тенденції, ЕКГ та ЕхоКГ особливості. Було встановлено, що дана нозологія в 2 рази частіше зустрічалась серед мешканців рівнини, в 4 рази частіше серед чоловіків до 50 років та у хворих на ЦД і АГ.

У розділі «Аналіз отриманих результатів та їх обговорення» (17 стор.) автором детально проаналізовано отримані результати дослідження, співставлено їх з даними сучасних наукових розробок, досягненнями сучасної кардіології в плані ранньої діагностики, прогнозування та адекватного лікування ІХС у мешканців гірських регіонів Карпат. Наукова новизна роботи Куцина О.О. полягає у встановленні особливостей перебігу ІХС залежно від висоти проживання над рівнем моря та виявленні відмінностей у стані в'язового русла між горянами та жителями рівнинних населених пунктів Закарпаття.

Висновки та практичні рекомендації дисертації повністю відображають проведений комплекс клінічного та експериментального обстеження. Вони чітко сформульовані, добре обґрунтовані та достовірні, мають наукову новизну, випливають з отриманих результатів та відповідають поставленій меті й завданням дисертації. Автором продемонстровано адекватне вирішення поставлених завдань в ході дослідження, що дозволяє зробити висновок про досягнення автором поставленої мети.

7. Повнота викладання результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертаційної роботи Куцина О.О. опубліковано 18 наукових робіт, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях України (одна з них виконана одноосібно), 3 статі опубліковано у закордонних виданнях, 8 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій та отримано патент України на корисну модель. Результати дослідження та основні положення роботи оприлюднені на 8 науково-

практичних конференціях та конгресах з міжнародною участю. Усі розділи дисертації висвітлені в наукових працях відповідно до задач дослідження.

Зміст автореферату є повністю ідентичним до основних положень дисертаційної роботи, відображає сутність отриманих результатів дослідження.

8.Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Загалом дисертація О.О.Куцина відповідає чинним вимогам до кандидатських дисертацій. Суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

Зауваження стосуються лише поодиноких стилістичних та орфографічних помилок (стор. 8, 10, 60, 64, 109 тощо).

Розділи власних досліджень (3, 4, 5) повторно починаються з огляду та аналізу літературних даних, що є недоречним.

Потребують літературної правки та уточнення висновок 4 та практична рекомендація 3. Так, у висновку зазначено, що «у горян зі стабільною ІХС виявлено кращі показники систолічної функції ЛШ, гірші показники діастолічної функції та менша товщина задньої стінки ЛШ...». На мою думку коректніше було б вказати кількісні параметри цих показників. Те ж саме стосується практичної рекомендації, в якій доцільно вказати частоту повторних визначень рівня глікозильованого гемоглобіну.

Крім того, після всебічного ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, що виносяться для наукової дискусії:

1.Як можна пояснити, що у горян за даними коронароангіографії Ви діагностували більш виражений ступінь і поширеність стенозуючого коронаросклерозу, а початок клінічних проявів ІХС був на 5-7 років

пізнішим і смертність нижчою, ніж у пацієнтів, що проживають в рівнинних регіонах?

2. Які патогенетичні механізми адаптації на Вашу думку включаються (розвиваються) у жителів високогірних районів, що захищають їх від гіпоксичного ураження міокарду, так як відомо, що підйом на кожні 1000 метрів знижує насиченість крові киснем приблизно на 10% ?

Одночасно хочу підкреслити, що висловлені зауваження не носять принципового характеру, мають рекомендаційний вигляд і не знижують загальної цінності дисертації, як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. Дисертація Куцина О.О. оформлена та побудована відповідно до встановлених вимогам щодо кандидатських дисертацій. Висновки і практичні рекомендації логічно випливають із власних досліджень. Автореферат відображає основні положення дисертації.


Дисертаційна робота Куцина Олександра Олександровича "Стан вінцевого русла та особливості перебігу ішемічної хвороби серця у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття", що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Рішка М.В. у ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України, є завершеним науковим дослідженням, у якому шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу, факторів ризику, лабораторних, електрофізіологічних та гемодинамічних показників, даних коронарографії у пацієнтів з ІХС, що є мешканцями гірських та рівнинних населених пунктів, виявлено основні тенденції перебігу ІХС та запропоновано оригінальну схему прогнозування стану вінцевого русла та відбору пацієнтів для проведення коронароангіографії. Сукупність

отриманих результатів можна кваліфікувати як нове вирішення науково-практичного завдання кардіології.

Враховуючи актуальність теми, обсяг проведених досліджень, обґрунтованість та наукову новизну висновків і практичних рекомендацій, а також ефективність впровадження отриманих результатів у практику охорони здоров'я, дисертаційна робота Куцина О. О. «Стан в'язового русла та особливості перебігу ішемічної хвороби серця у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття» відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11-кардіологія.

Додатковий опонент:

**Завідувач кафедри невідкладної та екстреної
медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»,
Заслужений діяч науки і техніки України,
Доктор медичних наук, професор**


завірю
Помічник ректора з кадрових питань
Тернопільського медуніверситету

М. І. ШВЕД

