В І Д Г У К
офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Шумакова Валентина Олександровича
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 до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія

Актуальність обраної теми. Практично все доросле населення страждає атеросклерозом, найнебезпечнішим проявом якого ІХС. За статистичними даними різних країн її клінічні форми діагностують у 15–20% дорослого населення. Що стосується України, то у 2013 р. кількість дорослих, які мають хвороби системи кровообігу, склала 26,2 млн. жителів (57,9% усього населення), з яких осіб працездатного віку — 9,61 млн. (36,7% дорослого населення). При цьому зареєстровано 9,0 млн. випадків ІХС, 50 тис. інфарктів міокарда та майже 112 тис. випадків інсульту.

Окрім класичних факторів ризику ІХС (куріння, дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія, АГ, спадкова схильність, старший вік), існують і не класичні, до яких можна віднести і клімато-географічні фактори, зокрема, висоту. Народження та проживання у гірських умовах супроводжується генетичними та фізіологічними пристосувальними змінами, що можуть впливати на виникнення, перебіг та прогноз у хворих на ІХС. Доступні джерела літератури надають суперечливі дані щодо стану захворюваності та смертності від гострих та хронічних форм ІХС серед гірських мешканців порівняно з мешканцями низинних регіонів.

У вітчизняній літературі дуже мало досліджень, присвячених особливостям перебігу ССЗ серед мешканців Українських Карпат. Складні природні та соціальні умови проживання населення гірських районів Українських Карпат враховані в Законі України „Про статус гірських населених пунктів в Україні".

У двох області західної України, значну частину яких займають Українські Карпати, зокрема у Чернівецькій та Закарпатській у 2013 році спостерігалося перевищення середніх по державі рівнів поширеності та захворюваності на ІХС у 1,8 рази, у той же час у Закарпатській області виявлена найнижча в Україні смертність від ІХС. У цьому плані цікавим є дослідження стану вінцевого русла у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів.

Дисертаційна робота є актуальною, вона дозволяє встановити кореляцію між висотою проживання над рівнем моря та станом вінцевого русла у хворих на ІХС. Практично орієнтованість роботи пов'язана з розробкою алгоритму відбору пацієнтів, що потребують проведення планової коронаровентрикулографії через високу імовірність стенозуючого ураження вінцевих артерій, що може використовуватися як в амбулаторіях загальної практики, так і на рівні дільничних та районних закладів охорони здоров'я.

Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконувалася у рамках науково-дослідної теми «Регіональні особливості розповсюдження, клінічних проявів та ефективність лікування захворювань внутрішніх органів у хворих з різних висотних зон Закарпаття», що виконується на кафедрі госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», державний реєстраційний номер 0115U005285. Дисертант є співвиконавцем даної теми.

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

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. З метою повноцінного обстеження хворих та для підтвердження діагнозу ІХС (як гострих, так і хронічних її форм) застосовувалися як клінічне обстеження хворих, так і функціональні методи діагностики (ЕКГ, одно- та двомірне ЕхоКГ дослідження, тест з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрію), Холтерівське моніторування ЕКГ), а також гематологічне та біохімічні дослідження крові. Усім пацієнтам виконували інвазивну коронароангіографію (КАГ), при потребі та клінічних показах виконувалося стентування вінцевих артерій.

Загальна кількість пацієнтів з ІХС, які були обстежені у процесі написання дисертаційної роботи, становила 331 особу. З метою порівняльного аналізу усіх хворих було розбито на 2 великі когорти залежно від висоти проживання над рівнем моря: 138 осіб з ІХС були мешканцями гірських населених пунктів, 145 осіб з ІХС мешкали у населених пунктах, що не мають гірського статусу; окрему групу становили 48 пацієнтів з інфарктом міокарда на фоні ангіографічно інтактних вінцевих артерій. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері у період з 2008 по 2013 р.

У якості джерел інформації використовували первинну медичну документацію, зокрема дані амбулаторних карт пацієнтів та історій хвороб, а також статистичні звіти про стан здоров'я населення Закарпатської області за 2011-2014 рр. При статистичній обробці даних на персональному комп'ютері використовувалися методи описової статистики, регресійний та кореляційний аналіз. За допомогою редактора

електронних таблиць MS Excel 2007 обчислювали значення двохвибіркового t-тесту Стьюдента, лінійного коефіцієнт кореляції Пірсона та рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

Для висвітлення даної проблеми у світі оглянута достатня кількість (201) літературних джерел.

Застосування комплексного обстеження значної кількості пацієнтів, методологічно вірний розподіл їх на групи, проведення статистичної обробки даних та порівняння отриманих результатів з даними світових медичних літературних джерел дозволяють говорити про вірогідність висновків і отриманих результатів.

Висновки дисертації повністю відповідають зазначеним задачам дослідження, є конкретними і дозволяють сформулювати практичні рекомендації.

Наукова новизна і практична значущість отриманих результатів. У роботі вперше в Україні було проаналізовано залежність перебігу ІХС від висоти проживання над рівнем моря. Для цього було проведено порівняльний аналіз стану коронарного кровотоку у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів з детальною характеристикою кількості уражених вінцевих артерій та ступеня їх стенозування. У порівнюваних за висотою проживання групах вперше було виявлено клінічні, гендерні, вікові, лабораторні та інструментальні відмінності, поширеність факторів ризику.

Автором вперше запропоновано для використання набір клінічних, демографічних та функціонально-діагностичних параметрів для відбору пацієнтів для проведення планової коронароангіографії.

Практична значимість отриманих результатів дослідження полягає в тому, що дисертантом виокремлено набір клінічних, гендерних, вікових та ехокардіографічних ознак, що є предиктори стенозуючого

коронаросклерозу, когорта осіб, що мають набір цих ознак потребують проведення планової коронарографії; з іншого боку за результатами роботи знайдено предиктори ангіографічно інтактних вінцевих артерій, пацієнти з цими предикторами не потребують проведення коронароангіографії.

Значимість результатів роботи для науки і практики. Автором отримано Патент України на корисну модель №97325 «Спосіб визначення стану вінцевого русла у жінок віком до 50 років зі стенокардитичним синдромом», що підтверджує пріоритетність дисертаційного дослідження.

Алгоритми відбору пацієнтів для проведення планової коронаровентрикулографії впроваджені у практичну роботу обласних медичних закладів (Закарпатський та Чернівецький обласні клінічні кардіологічні диспансери) та районних лікувальних закладів Закарпатської області. Практично орієнтовані висновки дисертаційної роботи використовуються у процесі навчання студентів-медиків та практикуючих лікарів у ДВНЗ "Ужгородский національний університет" та ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет".

Структура та обсяг дисертації, оцінка її змісту. Дисертаційна робота викладена на 159 сторінках основного тексту українською мовою. Дисертація складається з наступних розділів: вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз і обґрунтування отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, що містить 25 джерел кирилицею та 176 латиницею (загальна кількість 201 джерело). Текст містить 20 таблиць та 11 рисунків, що дозволяє більш наочно продемонструвати отримані результати. Після кожного з розділів з власними дослідженнями є дані про

публікації автора з зазначенням особистого внеску автора у написанні публікацій. Друковані роботи детально відображають зміст дисертації.

У "Вступ" детально аргументується актуальність обраної теми. Мета і задачі, об'єкт та предмет дисертаційного дослідження чітко зазначені у даному розділі. Окреслені наукова новизна та практичне застосування отриманих результатів дослідження. Розділ містить інформацію про повноту відображення результатів дисертації у друкованих роботах, у виступах на конференціях та з'їздах. Зазначено, яким є внесок автора у відборі, клінічному та інструментальному обстеженні хворих, у статистичній обробці даних, їх аналіз та узагальненні.

"Огляд літератури" дозволяє ознайомитися з вітчизняними та закордонними публікаціями щодо досліджуваної у ході дисертаційної роботи проблеми. Розглянуті патогенетичні механізми змін в організмі, у тому числі і в функціонуванні серцево-судинної системи при тимчасовому підйомі в гори чи постійному проживанні у гірській місцевості. Роль та поширеність факторів ризику ІХС є неоднозначною в різних гірських регіонах планети, про що чітко зазначено в даному розділі. Окремий підрозділ присвячено впливу дозованих фізичних навантажень на здорових осіб та хворих на ІХС у реальних та модельованих висотних умовах. Клінічні та ангіографічні особливості перебігу гострого коронарного синдрому у різних гірських регіонах світу детально описані у межах цього розділу. Згідно оглянутих джерел літератури відзначається чітка тенденція щодо нижчого рівня смертності від ІХС у мешканців різних гірських регіонів. Незважаючи на наявність значної кількості даних про перебіг ІХС у мешканців різних гірських регіонів світу, подібні дані щодо мешканців Українських Карпат на сьогодні є маловивченими. Ця проблема потребує детального розгляду, що підтверджує доцільність написання дисертаційної роботи.

У розділі "Матеріали і методи дослідження" описані методи клінічного, функціонально-діагностичного, лабораторного та ангіографічного обстеження пацієнтів. Зазначені критерії відбору пацієнтів, критерії розподілу у досліджувані групи. Групи хворих є однорідними за віковими, гендерними і клінічними показниками. Надалі подана загальна характеристика досліджуваних груп за статтю, віком, результатами велоергометричного тестування та холтерівського моніторування ЕКГ. Описані схеми лікування пацієнтів.

Статистична обробка даних включала у себе методи варіаційної статистики, підрахунок критерію Ст'юдента, визначення достовірності статистичних показників (параметр р), параметричного коефіцієнту кореляції Пірсона, проведення покрокового регресійного аналізу.

3 розділ «Особливості клінічного перебігу та стан вінцевого русла у хворих на ІХС, мешканців гірських та рівнинних регіонів Закарпаття» містить інформацію про динаміку поширеності, захворюваності та смертності населення Закарпатській області протягом 2011-2014 рр. як від хвороб системи кровообігу загалом, так і від ІХС зокрема. Левова частина розділу присвячена порівняльному аналізу перебігу ІХС у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпатської області. Виявлені клінічні, демографічні, ангіографічні, лабораторні та функціонально-діагностичні відмінності щодо перебігу ІХС у даних когорт обстежених пацієнтів. Окремий підрозділ присвячено перебігу ІХС у поєднані з цукровим діабетом, зважаючи на його значну поширеність у досліджуваній популяції та його важливу роль як фактора, що погіршує прогноз у хворих на ІХС.

4 розділ «Предиктори інтактних та уражених коронарних артерій серед мешканців Закарпаття, хворих на ІХС» спрямований на визначення комбінації тих клінічних, демографічних та функціональних параметрів, що асоціюються з ангіографічно інтактними вінцевими артеріями та, з

іншого боку, на визначення комбінації предикторів стенозуючого ураження вінцевих артерій залежно від висоти проживання над рівнем моря. Пацієнти з високою імовірністю стенозуючого коронаросклерозу потребують проведення планової коронарографії, пацієнти з високою імовірністю інтактних вінцевих артерій проведення коронароангіографії не потребують

5 розділ дисертації «Інфаркт міокарда на фоні інтактних коронарних артерій серед мешканців різних висотних регіонів Закарпаття» розглядає основні клінічні, вікові, статеві та лабораторно-інструментальні особливості виникнення та перебігу цього рідкісного варіанту інфаркту міокарда на основі статистичної обробки показників 48 пацієнтів, мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття.

Детальному аналізу результатів дослідження, їх практичному обгрунтуванню та порівнянню отриманих результатів з світовими даними присвячений розділ "Аналіз отриманих результатів та їх обговорення"

Результатом комплексного обстеження пацієнтів та чіткої статистичної обробки показників стало формулювання Висновків та практичних рекомендацій дисертації. Вони добре обґрунтовані та достовірні, відповідають меті і задачам дослідження, орієнтовані на реальну клінічну практику.

Повнота викладання результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Усі розділи дисертації висвітлені в наукових працях відповідно до задач дослідження. За матеріалами дисертації надруковано 18 наукових робіт, з них у фахових наукових виданнях України 6 статей (одна з них виконана одноосібно), у закордонних виданнях – 3 статті (Словаччина, Білорусь, Казахстан), крім того опубліковано 8 тез доповідей з'їздів,конгресів і конференцій та отримано один патент України на корисну модель. Результати дослідження

обговорювалися на численних науково-практичних конференціях, Національному конгресі кардіологів, засіданнях Закарпатського обласного товариства терапевтів.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертації та ідентичний їй за змістом.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Жодних принципових зауважень щодо дисертаційної роботи О.О.Куцина немає. Хоча робота в цілому виконана на достатньо високому рівні, варто зробити певні зауваження та уточнити деякі питання.

Зауваження щодо змісту дисертації:

1. При огляді літератури використана недостатня кількість вітчизняних джерел літератури

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

1. Чому частка жінок з нестабільною стенокардією з рівнинних населених пунктів перевищувала цю ж частку з гірських населених пунктів.

2. Що на Вашу думку є причиною зниження показників смертності від гострого інфаркту міокарда у Закарпатській області у 2013-2014 рр. порівняно з 2011-2012 рр.

Висловлені зауваження є рекомендаційними та не заперечують високого науково-методичного рівня дисертації.

Відповідість дисертації встановленим вимогам. Автореферат ідентичний до основних положень роботи. Логічним результатом власних спостережень та статистичних обрахунків є чітко сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Дисертація Куцина О.О. є повноцінною науковою працею, в якій у

мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпатської області було встановлено клінічні, вікові, гендерні, ангіографічні, лабораторні та функціональні особливості перебігу ішемічної хвороби серця, поширеність факторів ризику ІХС, виявлено предиктори гемодинамічно значимого ураження вінцевих артерій та предиктори ангіографічно інтактних вінцевих артерій у цих когортах населення.

Тема обрана для дисертаційного дослідження є актуальною для клінічної медицини, кількість обстежених пацієнтів є достатньою для кандидатської дисертації, обстеження пацієнтів проведені грунтовно та детально, практичні рекомендації, які запропоновані автором, логічно сформульовані на основі отриманих висновків, результати роботи були ефективно впровадженні у наукову та практичну діяльність. Зважаючи на вищевказані аргументи, кандидатська дисертація О.О. Куцина «Стан вінцевого русла та особливості перебігу ішемічної хвороби серця у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття» відповідає вимогам п.11 Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року "Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", а автор заслуговує на присудження цього наукового ступеня за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

доктор медичних наук, професор,
завідуючий відділом інфаркту міокарда
та відновлювального лікування
ДУ "ННЦ "Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска"НАМН України **Шумаков В.О.**

"Національний науковий центр
Інститут кардіології
імені академіка М.Д.Стражеска"
Підпис Шумакова В.О.
ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів Л.М.Турівна
«04» 09 2015 р.