

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кириченка Романа Михайловича «Вдосконалення прогнозування перебігу міокардиту на основі дослідження показників варіабельності серцевого ритму та морфо-функціонального стану серця», представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність дослідження. В структурі серцево-судинної захворюваності і смертності запальні ураження міокарда та займають одну з провідних позицій, поступаючись лише артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця. Міокардит та ДКМП залишаються одними з небагатьох кардіологічних нозологій, для яких до нинішнього часу не існує сучасних рекомендацій з діагностики та лікування Європейського товариства кардіологів та асоціації кардіологів США. Незважаючи на швидкий розвиток можливостей інструментальних методів дослідження функціонального стану серця, залишаються невирішеними питання визначення оптимальних способів діагностики, диференційної діагностики, прогнозування перебігу і тактики ведення таких пацієнтів.

Ехокардіографічна картина при міокардіті та ДКМП внаслідок низької просторової та контрастної роздільної здатності даної методики часто не є специфічною, окрім того, зміна нормальної геометрії шлуночків, анатомічне розмежування верхівки серця та правого шлуночка також ускладнюють інтерпретацію ехокардіограми. Ендоміокардіальна біопсія із застосуванням далаських критеріїв гістологічної діагностики є золотим стандартом у виявленні і класифікації міокардітів, проте обмеження методу викликані його вузькими клінічними показаннями та високою вартістю, зважаючи проведення імуногістохімічних і молекулярних методів дослідження. Крім

того дана процедура повинна виконуватися досвідченим фахівцем оскільки може призвести до численних ускладнень.

На сучасному етапі діагностики запальних змін в міокарді на перший план виходять неінвазивні методи візуалізації: магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з контрастним підсиленням та новітні методики ультразвукової візуалізації серця, зокрема спекл-трекінг ехокардіографії (СТ ЕхоКГ). Проведення МРТ серця з контрастуванням дає змогу виявити наявність запальні, некротичні та фібротичні зміни в міокарді, визначити їх локалізацію і поширеність, дослідити анатомічні та функціональні особливості серця і судин в період систоли та діастоли.

В останні роки у хворих з міокардитом та ДКМП активно вивчається роль локального фіброзу для прогнозування подальшого перебігу та оцінки ризику раптової серцевої смерті. В одному з досліджень у хворих із запальною кардіоміопатією автори виявили, що ступінь відстороченого контрастування та високий рівень тропоніну Т є предикторами розвитку комбінованих кінцевих точок - смерті від серцево-судинних причин, ургентної трансплантації серця і декомпенсації ХСН. Було доведено, що інtramіокардіальний фіброз у хворих з міокардитом є незалежним предиктором загальної смертності та госпіталізації від серцево-судинних причин.

Підводячи підсумок вище викладеного, хотілося б відзначити, що на сьогоднішній день залишаються не вирішеними питання взаємодії показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), структурно-функціонального стану серця, порушень ритму і провідності серця у пацієнтів з міокардитом в динаміці захворювання, тому актуальність обраної для дослідження теми не викликає сумнівів.

Мета роботи. Вдосконалити прогнозування та виявити маркери несприятливого перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на основі комплексного вивчення параметрів варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця та якості життя.

Наукова новизна дисертаційної роботи Р.М. Кириченка полягає у встановленні закономірностей взаємозв'язків показників ВСР та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та ДКМП, на основі чого були поглиблені уявлення про деякі ланки патогенезу цих захворювань.

Велике наукове значення також має виявлення ранніх інструментальних маркерів, що асоціюються із тяжким перебігом міокардиту, розвитком життєзагрозливих порушень серцевого ритму і визначення пріоритетних показників, які увійшли в запропоновану автором математичну модель та можуть слугувати основою для прогнозування перебігу міокардиту.

Практичне значення дисертаційної роботи не підлягає сумнівам, оскільки на основі отриманих результатів дисертантом розроблено і запатентовано способи диференційної діагностики дифузного міокардиту та ДКМП, прогнозування перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ, отримано 5 актів впровадження у педагогічний процес та клінічну практику.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертації. Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, їх достовірність забезпечена значним обсягом дослідження за рахунок власних спостережень. Загальна чисельність вибірки 106 пацієнтів є цілком достатньою для вирішення поставлених в роботі завдань. Автор приділяє серйозну увагу формуванню досліджуваних груп за діагнозами захворювань, віком, статтю пацієнтів, що, врешті решт, забезпечує репрезентативність та можливість порівняльного аналізу отриманих даних із застосуванням сучасних адекватних математичних методів.

Широке застосування, інструментальних методів дослідження забезпечило комплексний підхід у вирішенні поставлених в роботі завдань, а застосування адекватних математичних методів аналізу (у тому числі точного критерію Фішера та дискримінантного аналізу) дозволило виявити нові взаємозв'язки між досліджуваними показниками ВСР, функціонального стану

серія та наявністю фібротичних змін на МРТ, а також встановити їх значущість для диференційної діагностики та прогнозування перебігу патологічного процесу, розвитку шлуночкових порушень ритму, і, врешті решт, обґрунтувати висновки дисертаційної роботи.

Структура роботи. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках машинописного тексту і традиційно складається із анотацій українською та англійською мовами (11 стор.), вступу (6 стор.), огляду літератури (17 стор.), опису матеріалів та методів дослідження (13 стор.), чотирьох розділів результатів власних досліджень (73 стор.), аналізу і обговорення результатів досліджень (16 стор.), висновків (3 стор.), а також практичних рекомендацій і списку використаних джерел з 167 найменувань, з яких 32 кирилицею та 132 латиницею. Робота ілюстрована 30 таблицями та 27 рисунками.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації. Вступ присвячено, насамперед, як і має бути, обґрунтуванню актуальності теми дисертаційної роботи, що зроблено достатньо переконливо з вдалими посиланнями на сучасні літературні джерела, досвід роботи, накопичений в попередні роки в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, де виконувалася дана дисертаційна робота. Чітко визначені мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів. Показано зв'язок дисертації з плановими науково-дослідними роботами ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в рамках яких вона виконувалася. Визначено вагомий особистий внесок пошукувача у плануванні теми, зборі матеріалів дисертації, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків і практичних рекомендацій, підготовці публікацій та доповідей на наукових форумах за матеріалами дисертаційної роботи.

Основна роль здобувача, як автора дисертаційної роботи, ніяких сумнівів не викликає.

У першому розділі роботи міститься ретельний аналітичний огляд наукової та професійної літератури з досліджуваної проблеми. Огляд

літератури, що включає 167 сучасних джерел, викладено докладно, зрозуміло, логічно і послідовно. Цей розділ роботи виконаний автором на високому методологічному рівні. Він переконливо доводить актуальність обраної теми дисертаційної роботи і не залишає сумніву щодо важливості досліджуваної проблеми. Автор демонструє прекрасну обізнаність в сучасних уявленнях на патогенез міокардиту та ДКМП, а також новітніх методиках діагностики, диференційної діагностики та прогнозування перебігу цих захворювань.

Огляд не тільки не залишає сумніву у опонента щодо актуальності обраної теми дисертаційної роботи, визначення її мети і завдань, але й слугує пошукувачеві якісним підґрунтям для подальшого планування власних досліджень, вибору досліджуваних груп пацієнтів, проведення адекватних методів досліджень.

Другий розділ дисертаційної роботи присвячено організації дисертаційної роботи, вибору репрезентативного контингенту для проведення дослідження та обґрунтуванню методів досліджень. Дисертантом було обстежено 106 пацієнтів, з яких 52 – пацієнти з гострим міокардитом (ГМ) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), 30 – з хронічним міокардитом (ХМ) зі зниженою ФВ ЛШ. Групу порівняння склали 24 пацієнти з ДКМП і 20 здорових осіб увійшли до контрольної групи. Такої кількості включених у дослідження пацієнтів та осіб контрольної групи виявилося цілком достатньо для досягнення мети і вирішення поставлених завдань.

Окремо слід відмітити використаний автором комплексний підхід, що передбачає аналіз показників ВСР із врахуванням функціонального стану серця та застосування адекватних методів математичного аналізу, зокрема кореляційного та дискримінантного.

Важливим розділом роботи є третій розділ, де наведені дані порівняльної оцінки ВСР та розподілу порушень ритму і провідності у хворих на різні форми міокардиту та ДКМП. Так, виявлені відмінності в частотних та спектральних параметрах ВСР при ГМ та ХМ, які свідчать про активацію у

хворих з гострим міокардитом переважно симпатичної ланки вегетативної нервової системи (за показниками в першу чергу зниження параметрів SDNN, SDAN5, RMSSD, HF, LF та зростання співвідношення LF/HF).

У пацієнтів з хронічним міокардитом дисертантом виявлений приріст величин RMSSD та HF, зниження відношення LF/HF, що може свідчити про компенсаторну активацію парасимпатичної нервової системи у відповідь на хронічний запальний процес в міокарді.

Нарешті було встановлено, що у хворих на ДКМП у порівнянні з гострим та хронічним міокардитом відмічалось достовірно найбільш виражене пригнічення як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної регуляції серцевого ритму. Підтверджують більш значні порушення регуляції серцевого ритму у хворих на ДКМП порівняно з пацієнтами з гострим та хронічним міокардитом отримані дисертантом дані про більшу кількість шлуночкових порушень ритму а також виявлення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії у цій когорті пацієнтів.

Четвертий розділ роботи цікавий тим, що в ньому наведені дані інструментальних досліджень структурно-функціонального стану серця на основі застосування методу МРТ серця з контрастуванням а також СТ ЕхоКГ поряд зі стандартною ехокардіографією. Крім цього у даному розділі наведені результати дослідження показників якості життя у хворих з ГМ, ХМ і ДКМП за Міннесотською анкетою. За результатами МРТ дослідження у хворих з ДКМП на фоні найбільшої вираженості ознак ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності було виявлено тільки ділянки відстроченого контрастування міокарду, на відміну від осіб з гострим та хронічним міокардитом, що є досить важливим для проведення диференційної діагностики цих захворювань. Проведені дослідження СТ ЕхоКГ показали значні розбіжності у порушенні сегментарної скоротливої здатності ЛШ у досліджуваних групах, зокрема виявлено достовірно нижчі показники повздовжньої та циркулярної глобальної систолічної деформації ЛШ, їх швидкостей у хворих з ДКМП у порівнянні з ГМ та ХМ.

У подальшому цілком обґрунтовано отримані дані були використані у схемі комплексного аналізу для пошуку взаємозв'язків між показниками ВСР та структурно-функціонального стану серця в досліджуваних групах пацієнтів.

Дуже важливим для досягнення поставленої мети дисертаційної роботи є розділ 5, де наведені результати динамічного спостереження за перебіgom міокардиту протягом 12 місяців з початку захворювання. При цьому було застосовано весь комплекс методів, що добре зарекомендував себе на попередніх етапах досліджень.

Логічним з точки зору узагальнення даних дисертаційних досліджень є 6 розділ роботи, побудований на основі пошуку кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками ВСР, структурно-функціонального стану серця та результатами МРТ дослідження серця у хворих з міокардитом та ДКМП. За допомогою кореляційного аналізу вдалося виявити ранні інструментальні маркери, які були асоційовані з тяжким перебігом міокардиту (зниження величин показників SDNN, RMSSD, HF, підвищення величини LF та відношення LF/HF, наявність вогнищ відстроченого контрастування на МРТ, виявлені у перший місяць від дебюту міокардиту).

Подальший комплексний аналіз отриманих даних динамічного спостереження із застосуванням дискримінантного аналізу дозволив дисертантові побудувати прогностичну модель, використанняя якої дає можливість з високою долею вірогідності прогнозувати розвиток життезагрозливих епізодів шлуночкової тахікардії у хворих з міокардитом.

Висновки роботи є добре обґрунтованими, логічними, що в узагальненій формі розкривають основні результати виконаних досліджень та дають відповідь на поставлені в дисертації завдання.

Практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам і можуть слугувати для прогнозування можливих ускладнень при затяжному перебігу патологічних процесів у міокарді.

Публікації та обговорення результатів дисертації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, серед яких 7 статей в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України (в тому числі 7 опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 2 тези, опублікованих в матеріалах конгресів і конференцій.

Представлені в авторефераті матеріали повністю відповідають змісту дисертації.

Дискусійні питання. Все викладене вище дає підстави для цілком позитивної оцінки дисертаційної роботи Р.М. Кириченка. Проте, з огляду на актуальність проблеми, що вивчається, хотілося вислухати думку дисертанта з приводу кількох запитань, котрі мають виключно дискусійний характер:

1. Чи існують суттєві відмінності в основних частотних та спектральних параметрах ВСР у хворих із запальними захворюваннями серця, ДКМП та ішемічною хворобою серця ?
2. У якої кількості хворих з дифузним міокардитом через 1 рік спостереження відбувалося повне зникнення симптомів, нормалізація об'єму лівого шлуночка та відновлення його систолічної функції і чи можна це пов'язати з симptomатичною терапією, що проводилася, чи це скоріше пов'язано із природнім перебігом захворювання?
3. Яким чином лікування, яке проводилося у хворих з міокардитом та ДКМП могло вплинути на параметри варіабельності серцевого ритму ?

Поставлені питання не стосуються змістової частини дисертаційної роботи, яка є комплексним закінченим дослідженням, що присвячене актуальній задачі кардіології.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. За науковою новизною, актуальністю, теоретичною і прикладною значимістю отриманих результатів дисертаційна робота Кириченка Романа Михайловича на тему: «Вдосконалення прогнозування перебігу міокардиту на основі дослідження

показників варіабельності серцевого ритму та морфо-функціонального стану серця» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», що затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.01.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

д.мед.н., професор, завідуючий

кафедрою внутрішньої медицини №4

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця МОН України



В.Г. Лизогуб

Лізогуб
В.Г.
Богомольця №4
11.2018