

ВІДГУК

офіційного опонента член-кореспондента Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, професора Пархоменка Олександра Миколайовича на дисертаційну роботу Сухової Світлани Миколаївни «Діагностичне і прогностичне значення показників дисфункції та деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія.

Актуальність теми дисертації.

Гостра тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) залишається однією з провідних причин госпіталізації та раптової смерті як в Україні, так і в світі в цілому, попри широкі зусилля щодо попередження розвитку венозних тромбозів і емболій, покращення діагностики цих станів та оптимізації методів їх лікування. Це пов'язане з тим, що населення старіє, збільшується кількість супутніх хвороб, зменшується фізичне навантаження та прогресує іммобілізація населення, навіть осіб молодого віку. Тому проблема своєчасної діагностики і лікування ТЕЛА, як квінтесенції венозного тромбоемболізму, при якій на одного діагностованого хворого припадає декілька померлих від не діагностованої ТЕЛА, має велике соціальне, наукове і практичне значення.

Гостра ТЕЛА призводить до раптового зростання тиску у легеневій артерії, котре обумовлює гостре перевантаження правого шлуночка (ПШ), ознаки якого можуть бути діагностовані за допомогою низки клінічних та візуалізуючих методик. Клінічні ознаки ТЕЛА дуже неспецифічні, але допомагають підозрювати захворювання, тоді як методи візуалізації правих відділів серця та легневих артерій допомагають як у остаточній постановці діагнозу, так і в оцінці важкості захворювання, передбаченні прогнозу. Серед

останніх, які дозволяють оцінити функцію правих відділів серця, найбільш доступною є стандартна трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ). У рекомендаціях також доведено, що істинні характеристики правих порожнин серця можуть бути встановлені під час проведення мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій, проте ця методика має низку обмежень у деяких групах хворих, та не може бути використана ні в якості методу скринінгу, ні для динамічного спостереження на тлі лікування.

За окремими оцінками у нашій країні щорічно відбувається понад 80 тисяч нових епізодів ТЕЛА, яка у більше половини випадків не діагностується, зумовлюючи високий рівень смертності, що загалом досягає 30-50%. Водночас при залученні високочутливих та специфічних методів діагностики та адекватних терапевтичних заходів показники смертності можуть бути зменшені. Проте ризик кровотеч при призначенні антикоагулянтної терапії часто стримує лікарів від призначення адекватних терапевтичних доз. Останнім часом доведено, що нові пероральні антикоагулянти (НОАК) є більш безпечними, ніж варфарин, зокрема у виникненні масивних кровотеч. Але досліджень відносно встановлення переваг щодо впливу того чи іншого препарату з групи НОАК на функціонування ПШ або його зворотне ремоделювання у хворих на гостру ТЕЛА не проводились.

Тому пошук нових доступних методик ехокардіографічного дослідження є актуальною проблемою кардіології, а дисертаційна робота Сухової С. М. має практичну спрямованість та є важливою та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти згідно до планової науково-дослідної роботи кафедри кардіології та функціональної діагностики та є фрагментом загальної теми

«Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (№ держреєстрації 0115U000141), співвиконавцем якої є дисертантка.

Наукова новизна результатів дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи Сухової С. М. відзначаються науковою новизною та можливістю їх практичного використання. У роботі доведено, що у хворих на гостру ТЕЛА відбувається порушення скорочувальної здатності ПШ переважно у повздовжньому напрямку, яке може бути встановлене за результатами ультразвукової двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії (2D-СТ-ЕхоКГ), навіть у хворих без ознак дисфункції ПШ за даними стандартної ЕхоКГ ПШ. Автором встановлено, що найбільш інформативними показниками 2D-СТ-ЕхоКГ щодо виявлення дисфункції ПШ є показник глобального стрейну ПШ та сегментарної фракції викиду апікального правощлуночкового сегмента, на які отримане авторське свідоцтво України. Визначені незалежні чинники збереження дисфункції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА на тлі її лікування - це цукровий діабет 2 типу, використання варфарину, реєстрація зниженої функції нирок, затримка термінів початку лікування антикоагулянтами більше за 9 діб. За даними стандартної ЕхоКГ встановлено, що при порівнянні ефективності лікування ТЕЛА варфарином і НОАК ривароксабаном обидві схеми антикоагулянтної терапії призводили до зіставного позитивного впливу відносно зниження середнього тиску у легеневій артерії зі зменшенням розмірів правих порожнин серця. Доведено, що застосування ривароксабану призводить до більш значущого, за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ, відновлення деформаційних характеристик міокарда ПШ та меншою частотою розвитку кровотеч. Автором обґрунтована доцільність використання показників 2D-СТ-ЕхоКГ ПШ для оцінки ефективності терапії, як у найближчий, так і у віддалений періоди спостереження.

Практичне значення отриманих результатів

Результати проведеного дослідження мають суттєве практичне значення, оскільки доведена доцільність використання нового метода оцінки функції серця (2D-СТ-ЕхоКГ) у комплексному обстеженні хворих на гостру ТЕЛА з метою удосконалення визначення ступені ризику розвитку ускладнень і моніторингу ефективності антитромботичної терапії. Поряд з клініко-анамнестичною та інструментальною характеристикою хворих, автором запропоновано визначення таких високочутливих показників дисфункції ПШ, як сегментарна фракція викиду апікального сегмента ПШ та показник глобального стрейну ПШ. Це дозволить більш точно виділити хворих помірною і низькою ризику ранньої смерті від ТЕЛА.

Автором обґрунтовано, що призначення хворим на ТЕЛА антикоагулянта ривароксабану дозволить знизити ризик резидуальної дисфункції ПШ, особливо за наявності цукрового діабету, зниження швидкості клубочкової фільтрації та при затримці початку лікування більше за 9 діб.

Результати дисертаційної роботи було впроваджено у навчальний процес кафедри кардіології і функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, а також у роботу відділень реанімації та інтенсивної терапії і кардіологічних відділень лікувальних закладів міст Сум та Харкова.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В основі роботи Сухової Світлани Миколаївни лежать результати обстеження 104 хворих на гостру ТЕЛА, які відповідали проектним критеріям включення у дослідження та 15 осіб контрольної групи без ознак дисфункції правого шлуночку та легеневої гіпертензії будь-якої етіології. Кількість обстежених хворих є репрезентативною, що дозволило отримати

адекватні для статистичної обробки дані. Хворі в основні групі і в групі контролю були співставні за віком, статтю та наявністю супутньої патології.

В роботі використані адекватні сучасні діагностичні методи дослідження: інструментальні (мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангиографія легеневих артерій, ЕхоКГ, рентгенографія легень, двовимірний спекл-трекінг ехокардіографія (2D-СТ-ЕхоКГ), дуплексна ультразвукова сонографія вен) та лабораторні (визначення у крові тропоніну, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації та міжнародного нормалізованого відношення). Комплекс інструментальних та лабораторних методів відповідає меті дослідження та достатній для вирішення поставлених завдань.

Обстеження хворих проводили перед включенням в дане дослідження і в динаміці лікування. Середній термін спостереження склав $4,2 \pm 0,9$ місяців. Дисертант аналізувала кінцеві точки, які включали серцево-судинну смерть, рецидив венозного тромбозу та кровотечу.

Статистичну обробку матеріалу автором проведено на сучасному рівні за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10,0» з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу, багатофакторного регресійного аналізу, аналізу кривих розвитку кровотеч за Капланом-Майером.

У цілому, означене вище дає можливість вважати, що дисертація виконана на високому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

За структурою та обсягом дисертація та автореферат виконані у відповідності «Порядку присудження наукових ступенів», які затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567. Автореферат ідентичний основним положенням дисертації.

Обсяг дисертації складається зі 191 сторінки друкованого тексту та містить 39 таблиць та 14 рисунків в тексті, складається з анотації (державною та англійською мовами), вступу, огляду літератури, опису характеристики хворих та методів досліджень, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків та списку використаних літературних джерел, який включає 172 джерел, із яких 21 – кирилицею, 151 – латиницею з достатньою глибиною пошуку.

У вступі автор характеризує сучасний стан досліджуваної проблеми, обґрунтовує актуальність обраної теми, представляє мету, задачі, об'єкт, предмет та методи дослідження, відображає наукову новизну отриманих результатів, оцінку їх достовірності та впровадження у практичну медицину, обговорює особисту участь у проведенні дослідження, звітує про кількість власних публікацій за темою дисертації.

Огляд літератури є першим розділом дисертаційної роботи і являє собою послідовний аргументований аналіз найбільш вагомих досліджень, присвячених гострій ТЕЛА, впливу різних факторів ризику, аспектів патогенезу гострої недостатності ПШ серця, підходів до антикоагулянтної терапії, висвітлюються маловивчені питання. Автор чітко обґрунтовує доцільність обраного напрямку дослідження.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» є другим розділом роботи і містить детальну характеристику обстежених пацієнтів з гострю ТЕЛА, критерії включення хворих у дослідження, принципи діагностики дисфункції ПШ та розподіл хворих на групи. У цьому розділі ретельно описані всі клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи, які використовувались у проведеному дослідженні.

Результатам власних досліджень присвячено наступні окремі розділи дисертаційної роботи. Третій розділ окреслює гендерні особливості обстеженої вибірки хворих на ТЕЛА, за результатами якого відмічено, що

особливостями перебігу захворювання у жінок є маніфестація у більш пізньому віці з більш високою лікарняною летальністю, ніж у чоловіків. Окрім того, встановлено що лікарняна летальність у хворих на ТЕЛА була вищою у жінок та пов'язана з наявністю ожиріння, системною гіпотензією та збільшенням рівня креатиніну.

У четвертому розділі детально проаналізовано особливості характеристик скорочення (деформації стінок) ПШ у хворих на гостру ТЕЛА, як проти групи контролю, так і в залежності від ознак дисфункції за даними стандартної Ехо-КГ. Автором доведено, що у хворих на гостру ТЕЛА відбувається порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ, яке може бути встановлене за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ. Здобувачем виявлено, що найбільш показовими щодо виявлення дисфункції ПШ є сегментарна фракція викиду апікального правошлуночкового сегмента та показник глобального стрейну ПШ за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ.

У п'ятому розділі роботи детально проаналізована ефективність двох відомих схем антикоагулянтної терапії, вперше окреслені чинники, які пов'язані з відновленням функції ПШ в динаміці лікування, доведена перевага застосування ривароксабану порівняно з варфарином щодо покращення функції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА.

Розділ шостий дисертаційної роботи присвячений аналізу факторів, які впливають на довгостроковий прогноз у хворих на ТЕЛА.

У розділі «Обговорення та узагальнення результатів» узагальнені та детально проаналізовані отримані результати. При цьому автор виявила себе кваліфікованим клініцистом та дослідником, що вміє адекватно інтерпретувати отримані дані.

Висновки роботи стислі, конкретні, базуються на фактичному матеріалі та відповідають меті і завданням дослідження.

Практичні рекомендації аргументовані, коректні, доступні у виконанні в практичній медицині.

В цілому представлена дисертаційна робота Сухової С. М. є завершеною науковою працею з практичною спрямованістю її результатів. Отримані результати дисертації можуть бути використані в повсякденній клінічній практиці кардіологічних відділень.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях.

Результати дослідження повністю викладені у 10 наукових роботах здобувача, серед них 6 статей у спеціалізованих фахових виданнях, що внесені до переліку спеціалізованих видань України, 4 тези доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних наукових з'їздів, сесій та конференцій. Здобутком дисертації є наявність деклараційного патенту України на корисну модель.

Недоліки, зауваження і побажання.

Під час вивчення дисертаційної роботи, автореферату та праць здобувача виникло декілька зауважень та коментарів. Так, у розділі «Матеріали і методи» не потрібно було наводити загальновідомі формули розрахунків, також відсутні дані щодо часу від початку розвитку ТЕЛА до госпіталізації, про режими застосування фібринолітичних препаратів, а в подальшому ретельний аналіз факторів ризику і особливостей перебігу захворювання у жінок (у порівнянні з чоловіками) мало знайшов висвітлення у можливостях не тільки стратифікації ризику, але діагностики і лікування. Проте ці зауваження не мають принципового характеру і не впливають на високу оцінку проведеної роботи.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання:

1. З чим пов'язане розходження даних у літературі і у проведеному дослідженні щодо прогностичної ролі ожиріння у хворих на ТЕЛА?

2. З якою метою у схему комплексного лікування ТЕЛА були включені біофлавоноїди і які саме?
3. За якою методикою розраховували час перебування МНВ у терапевтичному вікні на тлі лікування варфарином і чи не були отримані дані (83%) завищені?
4. Чому, на Вашу думку, ривароксабан має кращий, ніж лікування варфарином, вплив на функцію правого шлуночка при відсутності різниці у рівнях легеневої гіпертензії?
5. Наскільки, на Вашу думку, є сьогодні можливість широкого впровадження методу спекл-трекінг ехокардіографії у практичну кардіологію?

Висновок.

Дисертаційна робота Сухової Світлани Миколаївни «Діагностичне і прогностичне значення показників дисфункції та деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія, була виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти під керівництвом Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Целуйко В.Й. та є самостійною завершеною науково-дослідною роботою з новими та достовірними науковими даними. В ході дисертаційного дослідження були вдосконалені підходи до діагностики порушення скорочувальної здатності правого шлуночку, прогнозування розвитку резидуальної дисфункції правого шлуночку та стратифікації ризику хворих на гостру ТЕЛА, що дозволить підвищити ефективність лікування цієї важкої категорії хворих. Актуальність теми дисертації, новизна одержаних результатів, їх теоретичне і практичне значення для медицини дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота

відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, які затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року) до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а здобувач заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

завідувач відділу реанімації

та інтенсивної терапії

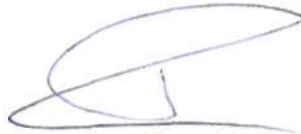
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології

ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України,

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук,

професор



О. М. Пархоменко

