

ВІДГУК

офіційного опонента Іванова Валерія Павловича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на дисертаційну роботу "КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК: ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ" Філатової Олени Леонідівни, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д. 26.616.01 Державної установи "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска" Національної академії медичних наук України за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота Філатової О.Л. присвячена пріоритетній проблемі сучасної медицини і практичної охорони здоров'я – хронічній серцевій недостатності (ХСН), яка є закономірним наслідком прогресування багатьох серцево-судинних захворювань, насамперед, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ) та їх поєднання. *Драматизм цієї проблеми полягає в тому, що ХСН характеризується прогресуючими темпами розповсюдження в популяції, вкрай несприятливим прогнозом, навіть при наявності лікування, і вагомими фінансово-економічними витратами.*

Вельми драматично виглядає і той факт, що момент клінічної маніфестації ХСН стає відправною точкою до невпинного погіршення якості життя пацієнтів та неминучого фатального фіналу. Так, смертність хворих упродовж 5-ти років від моменту маніфестації клінічних симптомів ХСН, не залежно від її етіології, складає від 20 до 60%. Натомість

смертність хворих з маніфестованою ХСН упродовж 5 років значно перевищує таку в пацієнтів з різними формами онкологічних захворювань.

Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчать результати останнього європейського клінічного дослідження ESC-HF Pilot Study, за результатами якого частота летальних випадків від усіх причин протягом року у госпіталізованих і стабільних амбулаторних хворих із ХСН становить 17 і 7%, а частота госпіталізацій 44 і 32% відповідно.

Безперечно, з'ясування можливостей покращення цієї ситуації залишається важливою науковою проблемою, а актуальність представленого до захисту наукового дослідження не викликає жодного сумніву.

Звертає увагу, що дисертант зосереджує свою увагу саме на пацієнтах *зі зниженою ФВ (<40%)*, які складають найбільш проблемну групу як в плані курації, так і в прогностичному аспекті, оскільки мають найвищу кількість госпіталізацій і найвищу смертність серед всіх хворих з ХСН. Крім того ця проблема фокусується на хворих з *ішемічною етіологією ХСН*, яка сьогодні розглядається як найбільш проблемна нозологічна форма.

Натомість основний фокус наукового дослідження, як це видно з теми дисертації, повернутий на гендерний аспект. При цьому зосереджується увага на тому факті, що в більшості проспективних досліджень з вивчення ХСН домінували чоловіки. Тому з точки зору статистичної гармонії трансформація даних з чоловічої популяції на жіночу не є коректним. Крім того, слід враховувати і факт суттєвої різниці в етіології ХСН у жіночій і чоловічій популяції, що логічно наводить на відмінності в перебігу, прогнозі і ефективності різних методів терапії.

З позиції на це дисертантом побудована певна ідеологія дослідження та вибрані основні наукові напрямки, які реалізуються в рамках 3-х річного проспективного дослідження і що включає:

1. Оцінку гендерних особливостей перебігу і лікування пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ;

2. Визначення предикторів виживання хворих з ХСН і зниженою ФВ у залежності від статі і термінів спостереження (12, 18, 24 і 36 місяців);

3. Створення індивідуалізованого з урахуванням статі пацієнтів алгоритму 3-х річного виживання пацієнтів

4. Удосконалення диспансеризації хворих з ХСН за рахунок створення груп активного диспансерного спостереження

З погляду на вищесказане, дослідження О.Л. Філатової представляється практично цінним та актуальним.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Представлена на відзив дисертаційна робота О.Л. Філатової є фрагментом науково-дослідних робіт відділу серцевої недостатності Державної Установи "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска" АМН України "ВИЗНАЧИТИ КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ НО-СИНТЕТАЗИ ТА АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ", 2010-2012 роки (№ держреєстрації 0110U001084, шифр ОК.17.0000.162.10); "ВИВЧИТИ МЕХАНІЗМИ, КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТОСТІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ", 2013-2015 роки (№ держреєстрації 0113U000153, шифр ОК.17.0000.177.13); "СТВОРИТИ ПРОГНОСТИЧНУ МОДЕЛЬ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЕПІЗОДІВ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ КРОВООБІГУ ТА РОЗРОБИТИ ПРАКТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ЇХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ" з 2016 року (№ держреєстрації 0113U000153, шифр ОК.17.0000.177.13).
Дисертант була співвиконавцем зазначених тем.

Новизна дослідження та отриманих результатів

У проведенню дослідження вперше показані принципові гендерні відмінності в перебігу ХСН і зниженою ФВ ішемічної етіології,

проаналізовані відмінності у веденні цих хворих. окремо для чоловіків та жінок з ХСН визначені предиктори виживання для різних термінів спостереження (12-18 - 24-36 міс). Уперше створена математична прогностична модель індивідуалізованого прогнозу хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з урахуванням статі.

Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані дисертантом результати дослідження представляють важливий теоретичний вклад у фундаментальну кардіологію на підставі доповнення даних щодо гендерних особливостей перебігу ХСН зі зниженою ФВ та прогнозування виживання хворих з урахуванням термінів спостереження і статі пацієнтів.

Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення проведеного дослідження полягає в удоконаленні диспансеризації хворих з ХСН зі зниженою ФВ шляхом розробки алгоритму індивідуального прогнозування 3-х річного виживання та можливості формування груп активного спостереження.

На мою думку, формування груп активного спостереження ставить перед клініцистом інше принципове питання – а саме розширення спектру показів до проведення хірургічної реваскуляризації хворим з ХСН ішемічної етіології, оскільки саме етіологічне лікування з корекцією (навіть частковою) причини міокардіальної дисфункції має реальну перспективу в гальмуванні прогресування ХСН і поліпшення якості життя і прогнозу цих хворих.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Результати дослідження О.Л. Філатової отримані на достатньому клінічному матеріалі. Дисертаційна робота ґрунтуються на обстеженні 356 пацієнтів з ХСН і ФВ<40% ішемічної етіології, що спостерігалися у відділі серцевої недостатності інституту кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска.

Дисертантом проаналізовано 103 різних показника, використаний комплекс сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних (ЕКГ,

ЕхоКГ), та статистичних методів. За початок спостереження була взята дата первинної госпіталізації, кінцевою точкою – дата смерті пацієнта або виживання на момент 31.12.2015 року. Результати дослідження аналізуються переважно в гендерному аспекті, що відповідає основній ідеології дослідження. Логічним виглядить і те, що аналіз в групах проводиться з урахуванням вирівнювання за віком, що безперечно підвищує інформативність результатів стосовно гендерних відмінностей. Привертає увагу той факт, що для отримання результатів дисертантом використаний досить потужний потенціал статистичних методів (програми STATISTICA for Windows. Release 7.0 і SPSS 13.0): відмінності в групах оцінювались за допомогою непараметричного критерію Манна–Уітні, для оцінки предикторів виживання - метод Каплан – Мейєра і логранговий критерій, регресія Кокса; для визначення порогових значень предикторів - кластерний аналіз, для створення алгоритму – багатофакторна покрокова регресія, що дозволяє впевнено говорити про достовірність отриманих дисертантом даних.

На основі проведеного дослідження пошукувачем обґрунтовано наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які сформульовані у дисертації та авторефераті, а також у представлених публікаціях. Зроблені дисертантом висновки логічно витікають із змісту проведеної наукової роботи.

Дисертація О.Л. Філатової побудована за традиційною для клінічних робіт структурою і за обсягом (207 сторінок друкованого тексту) відповідає вимогам щодо обсягу для кандидатських дисертацій. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (в кількості 265, а саме: кирилицею – 73, латиницею – 192) і додатків. Текст проілюстрований 59 таблицями та 8 малюнками.

Конкретно по деяким розділам дисертації.

У вступі дисертант обґруntовує актуальність вибраної теми дисертації, визначає її мету та задачі. Сформульована дисертантом актуальність проблеми переконує в необхідності проведення дослідження та вирішення даної проблеми. Сформульовані наукова новизна і практична значимість роботи містять принципово нові моменти, які отримані дисертантом уперше, що підтверджується відповідними деклараційними патентами України та публікаціями в наукових журналах.

У огляді літератури (“ПИТАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ, КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗ ХВОРИХ”), який написаний без підрозділів і викладений на 23 сторінках, наведені сучасні літературні дані стосовно розглянутої дисертантом проблеми. Проведений дисертантом аналіз літератури свідчить про велику кількість робіт, які присвячені проблемі ХСН. Крім наведення сучасних літературних даних, пошукувач проводить узагальнення та акцентує увагу на невирішених питаннях, які потребують вирішення та уточнення в подальших дослідженнях. Наведений в дисертації аналіз літературних джерел показує про вміння автора критично оцінювати та узагальнювати існуючі наукові дані.

Другий розділ дисертації “МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ” відображає загальнозвідані моменти - клінічну характеристику обстеженої категорії хворих, критерії включення та не включення, рекомендації встановлення того чи іншого діагнозу, описання застосованих методів та протоколу дослідження, використані методи статистичного аналізу.

Слід сказати, що дисертант вибрал формат стислої клінічної характеристики, оскільки їм виділяється окремий розділ 3, який детально характеризує різні клініко-інструментальні характеристики в залежності від статі пацієнтів.

У якості побажання: досить детально наведені діагностичні критерії ХСН (перераховані всі можливі клінічні ознаки), можливо було б

обмежитись лише посиланням на рекомендації; уточнити чому не проведений розподіл на III і IV ФК СН (в роботі ці два класи об'єднані)!

Згідно даних проведеного аналізу в 88% обстежених діагностована IXС у поєднанні з ГХ, що є абсолютно логічним згідно існуючої епідеміологічної ситуації. Крім того майже 70% обстежених мали ФП.
Можливо ці два чинники слід було врахувати в назві дисертації?

У третьому розділі “ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ДАНИМИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНО – ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ”

Дисертантом чітко доводиться факт принципових відмінностей в перебігу ХСН у залежності від статі пацієнтів. Показано, що жінки з ХСН і зниженою ФВ, на відміну від чоловіків, мають старший вік, вищу величину ФВ і частоту реєстрації більш тяжкого ФК, супутні стенокардію, АГ, ЦД і ниркову дисфункцію та достовірно меншу частоту реєстрації ФП і перенесеного ІМ. *Чи можливо пояснити той факт, що жінки при достовірно вищій величині ФВ мають значно вищий % III-IV ФК ХСН?* На мій погляд, більш старший віковий ценз жінок свідчить про те, що тяжкість їх стану може зумовлювати не лише ХСН, а наявність більш частих коморбідних станів.

Крім того показано, що при однаковій частоті прийому бета-адреноблокаторів у чоловіків була використана дещо вища доза (це зрозуміло оскільки в них частіше реєстрували ФП), крім того в них спостерігалась менша частота прийому іАПФ.

Четвертий розділ “ДОВГОСТРОКОВЕ ВИЖИВАННЯ І ЙОГО ПРЕДИКТОРИ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ”.

Безперечно цей розділ формує основні висновки дослідження і надає подальшу перспективу для розробки алгоритму індивідуалізованого підходу щодо прогнозування виживання цих хворих.

Дисертантом показано, що виживання чоловіків і жінок на 12 місяці спостереження є досить високим і складає 91 і 92%, в той час як упродовж ще 24 місяців воно зменшується до 49% і 51% відповідно. Останнє свідчить про прогресивне погіршення прогнозу цих хворих упродовж 2 наступних років. Хоча суттєвої різниці між чоловіками і жінками в виживанні не зареєстровано.

Певний інтерес представляє той факт, що в чоловіків у якості предикторів виживання для відносно коротких термінів (1-й рік) у більшій мірі є негемодинамічні чинники – рівень Нв, величина ШКФ і рівень холестерину, в той час як для виживання впродовж 3-х років – лише гемодинамічні параметри: КСР/КСО, КДР/КДО, ФВ, товщина стінки ЛШ і ПШ. У свою чергу для жінок спостерігається зворотна концепція – у більш ранні терміни предикторами виживання є переважно гемодинамічні показники, в той час як в більш пізні терміни – зростає частка не гемодинамічних параметрів.

Квітесенцією всієї роботи безперечно є п'ятий розділ "ПРОГНОЗУВАННЯ ВИЖИВАНОСТІ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА ПРОТЯЗІ ТРЬОХ РОКІВ", який надає вихід на практичні аспекти використання результатів проведеного дослідження. Знову ж таки звертає увагу та закономірність, про яку говорилось раніше – у чоловіків орієнтир формування груп неблагоприємного прогнозу йде за рахунок урахування гемодинамічних, в той час як у жінок – за рахунок різних факторів не гемодинамічного походження.

Розділ "АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ ДОСЛІДЖЕННЯ" побудований традиційно. Дисертант узагальнює результати проведеного дослідження у ракурсі аналізу сучасної літератури.

У розділі виділені та теоретично обґрунтовані основні положення, які лежать в основі проведеного дослідження. Розділ написаний в аналітичному стилі, містить дані літератури і власні думки дисертанта, які логічно витікають з результатів проведеного дослідження та показують його зрілість як науковця та практичного лікаря. Безперечно, деякі думки дисертанта є дискутабельними.

Висновки дослідження достатньо аргументовані, вони повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження, об'єктивно відображають результати проведеного дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед них 8 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, та включених до міжнародних наукометрических баз; 2 статті в закордонних спеціалізованих журналах, включених до міжнародних наукометрических баз; 2 тез, опублікованих у матеріалах наукових конгресів і пленумів. За результатами оформлено 4 заявки на винахід.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту та оформлення

При рецензуванні дисертаційної роботи О.Л. Філатової мною не виявлено принципових недоліків, які б, певним чином, зменшували теоретичну та практичну цінність роботи. Зроблені зауваження мають безпосередньо рекомендаційний характер, узгоджені з дисертантом і наведені при рецензуванні конкретних розділів дисертації.

Під час захисту дисертації хотілось би розглянути деякі дискусійні питання та почути власні думки пошукувача:

1. Як Ви можете пояснити більш тяжкий ФК ХСН при більш високій величині ФВ у жінок у порівнянні з чоловіками?
2. Як Ви можете пояснити відмінності предикторів виживання жінок і чоловіків упродовж 3-річного терміну

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Розроблені дисертантом положення слід використовувати у роботі лікувальних закладів кардіологічного профілю (форма впровадження - інформаційні листи).

Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись у навчальному процесі медичних вузів та закладів підвищення кваліфікації лікарів для розширення знань, які стосуються ведення пацієнтів з ХСН.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота **Філатової Олени Леонідівни "КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК: ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ"** є завершеним профільним науковим дослідженням, яке поглиблює наукові уявлення в галузі клінічної кардіології, зокрема сприяє поліпшенню прогнозування перебігу ХСН у пацієнтів різної статі та представляє певний інтерес для практичної охорони здоров'я України. За сукупністю отриманих даних дисертація О.Л. Філатової відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, які затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 576 (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 сам дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія за нове вирішення актуальної задачі сучасної кардіології.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова

В.П. Іванов

