

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини № 3 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» Коваль Олени Акіндинівни на дисертаційну роботу Сухової Світлани Миколаївни «Діагностичне і прогностичне значення показників дисфункції та деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія.

Актуальність теми дослідження

Дисертаційна робота Сухової С. М. присвячена дослідженню гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), яка постала сьогодні як актуальна проблема кардіології, оскільки з одного боку, покращилися можливості її діагностики, з іншого - за багатьма базовими показниками здоров'я населення, як то захворюваність, поширеність, госпітальна та загальна смертність, ТЕЛА займає одну з провідних позицій як в Україні, так і у цілому світі.

Згідно до сучасних уявлень, гостра правошлуночкова недостатність, яка є основною причиною смерті від ТЕЛА, зумовлена раптовим зростанням тиску у системі легеневої артерії, та визначаються не тільки об'ємом анатомічної обтурації судин малого кола кровообігу, але й вивільненням низки вазоактивних медіаторів, зокрема тромбоксану А2 та серотоніну. Цим можливо пояснити наявність дисфункцію правого шлуночку (ДФПШ) з проявами гемодинамічної нестабільності у разі сегментарного пошкодження гілок легеневої артерії. Ультразвукова трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) є рутинною методикою діагностування ДФПШ, має об'єктивні діагностичні складнощі у візуалізації. У зв'язку з цими обмеженнями останнім часом набувають актуальності нові методики, які не мають

залежності від двовимірної візуалізації ПШ та її недоліків, та дозволяють подолати ці перешкоди.

Дискутабельним на теперішній час є питання вагомості переваг застосування нових оральних антикоагулянтів перед призначенням стандартної схеми низькомолекулярних гепаринів з варфарином щодо ефективності лікування та профілактики рецидивів ТЕЛА на тлі доведеної їх безпечності.

Здобувач спрямував свої зусилля на дослідження удосконалення встановлення дисфункції правого шлуночку з метою підвищення ефективності лікування у хворих на гостру ТЕЛА. Окремим аспектом проведеного дослідження слід відзначити вивчення чинників резидуальної дисфункції ПШ та особливостей клінічного перебігу в залежності від статі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідної роботи кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (номер державної реєстрації 0115U000141).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовано у дисертації, їх вірогідність. Дисертаційна робота базується на комплексному клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні 104 хворих на гостру ТЕЛА, а саме верифіковану за допомогою комп'ютерної томографічної ангіографії тромбоемболічне ураження принаймні однієї з гілок легеневих артерій. Дисертантом цілком слушно була залучена група контролю з 15 осіб без легеневої гіпертензії будь-якої етіології, у яких під час обстеження з різних причин при проведенні КТ-ангіографії ЛА не було виявлено жодних морфологічних змін малого кола кровообігу, а вік, стать та наявність супутньої патології були статистично порівняними. Кількість хворих у цілому та в окремих групах є репрезентативною, що дозволило застосувати

адекватні статистичні методи, провести глибокий аналіз отриманих даних та зробити переконливі висновки.

Використані дисертантом методи дослідження відповідають меті і завданням дослідження, є достовірними, сучасними і достатніми для формулювання наукових положень роботи. Дисертаційну роботу виконано на сучасному методичному рівні з застосуванням високоінформативних інструментальних методів дослідження, які включають ЕхоКГ, двовимірну спекл-трекінг ехокардіографію (спекл-трекінг ЕхоКГ), мультиспіральну КТ-ангіографію легеневих артерій та дуплексну ультразвукову сонографію вен. Лабораторні методи обстеження включали визначення у крові маркера пошкодження міокарда – тропоніну I, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації та міжнародного нормалізованого відношення. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» та Microsoft Office Excel-2013, був використаний багатофакторний регресійний аналіз та застосована процедура Каплана-Майера, які забезпечили високу вірогідність отриманих результатів, на підставі яких автор обґрунтував головні положення роботи, висновки та практичні рекомендації.

Висновки відповідають завданням дослідження, відображають суть роботи, наукову новизну дослідження щодо модернізації діагностики дисфункції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА та практичного застосування визначених показників спекл-трекінг ЕхоКГ

Результати дослідження були впроваджені в навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, а також в клінічну практику роботи відділення інтенсивної терапії та реанімації та кардіологічного відділення Харківської міської клінічної лікарні №8, кардіологічного, терапевтичного відділень та відділення інтенсивної терапії Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, кардіологічного відділення Харківської міської клінічної

лікарні №25, кардіологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні – центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, кардіологічного відділення Сумської міської клінічної лікарні №1 та Сумського обласного кардіологічного диспансеру, що підтверджено актами впровадження та деклараційним патентом України на корисну модель.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше встановлено діагностичну значимість визначення сегментарної скоротливості ПШ у хворих на гостру ТЕЛА, порівняно зі стандартною ЕхоКГ. В ході виконання дослідження продемонстровано, що застосування спекл-трекінг ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА призводить до виявлення більш ранніх ознак порушення контрактильної здатності та просторової деформації міокарда ПШ, які можуть бути діагностовані і у пацієнтів без дисфункції за даними трансторакальної ЕхоКГ. Здобувачем встановлено, що найбільш чутливими та специфічними показниками спекл-трекінг ЕхоКГ відносно визначення порушень деформації у хворих на гостру ТЕЛА є показник глобального стрейну та сегментарна фракція викиду апікального правошлуночкового сегмента.

Дисертантом отримані нові наукові дані, які дозволяють стверджувати, що показники спекл-трекінг ЕхоКГ можливо використовувати у якості маркерів ефективності терапії. У ході виконання дослідження було встановлено, що, за даними ЕхоКГ, терапія і варфарином, і ривароксабаном асоціювалася зі зменшенням розмірів як правого шлуночку, так і правого передсердя та зниженням середнього тиску у системі легеневої артерії. Водночас, згідно до результатів спекл-трекінг ЕхоКГ, здобувачем було доведено, що відновлення повздовжньої деформації ПШ більш виразне під час використання ривароксабану.

При тривалому спостереженні хворих на гостру ТЕЛА встановлено, що залишкова дисфункція ПШ була зумовлена наявністю цукрового діабету 2 типу, низькою швидкістю клубочкової фільтрації та у хворих із

застосуванням варфарину. В ході виконання роботи визначена прийнятна схема терапії ТЕЛА, яка націлена на забезпечення оптимального впливу на коагуляційні процеси з подальшим зниженням рівня легеневої гіпертензії та поліпшенням функціонального стану міокарда ПШ.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота Сухової С. М. характеризується практичною спрямованістю. Дисертантом аргументовано доведено, що включення до обстеження хворих на гостру ТЕЛА визначення додаткових діагностичних критеріїв, як то сегментарна фракція викиду апікального правошлуночкового сегмента та показник глобальної стрейну, дозволить уточнити функціональний стан ПШ та визначити лікувальну тактику.

Обґрунтована перевага призначення антикоагулянтної терапії з використанням прямого інгібітору активованого фактору X ривароксабану у разі супутнього цукрового діабету 2 типу чи низької швидкості клубочкової фільтрації та при пізніх строках звернення.

Практична цінність дисертаційної роботи Сухової С.М. підтверджується тим, що отриманні результати дослідження були впроваджені в практичну роботу профільних відділень лікувальних закладів Харківської та Сумської областей, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертація С. М. Сухової викладена на 191 сторінці машинопису, з них основний текст складає 115 сторінки, що відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота побудована у традиційному академічному стилі Оформлення дисертаційної роботи відповідає існуючим вимогам та не викликає зауважень. Робота ілюстрована 14 рисунками та містить 39 таблиць, складається зі вступу, розділу огляду літератури, чотирьох розділів власних спостережень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів,

висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який включає 172 публікації, з яких 151 – латиницею та додатків.

Вступ дисертаційної роботи містить усі необхідні складові. У ньому розкрито актуальність теми дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі дослідження, вказано на наукову новизну та практичне значення роботи, відображено особистий внесок дисертанта, наведені дані відносно впровадження, апробації та публікації матеріалів дисертації.

У першому розділі детально проаналізовані сучасні літературні джерела та дана оцінка сучасного стану проблеми діагностики та лікування ТЕЛА. Розділ базується на достатній кількості проаналізованих робіт та обґрунтовує доцільність та необхідність проведення дисертаційного дослідження. Огляд літератури легкий для сприйняття, його викладено чітко та послідовно. Список використаних джерел оформлено згідно до чинного стандарту.

У другому розділі наведена детальна клініко-інструментальна характеристика обстежених хворих на гостру ТЕЛА, описані критерії включення та виключення до дослідження у відповідності до вимог біомедичної етики. У розділі обґрунтовано вибір методів дослідження, викладена їх суть, наведені методи статистичної обробки отриманих результатів, які відповідають сучасним вимогам.

Третій розділ висвітлює результати дослідження зв'язку особливостей клініко-лабораторних та інструментальних показників в залежності від статі з короткостроковим прогнозом. Здобувачем уточнено, що розвиток госпітальної летальності на 40,1% зумовлений ожирінням, виникненням артеріальної гіпотензії, підвищенням рівня креатиніну, прискоренням частоти дихальних рухів. Дисертантом встановлено, що серед усіх чинників, які вивчалися, саме жіноча стать є незалежним чинником щодо погіршення короткострокового прогнозу у хворих на гостру ТЕЛА, відносний внесок якого складає 7,5%.

У четвертому розділі, якій складається з двох підрозділів, викладено результати дослідження показників деформації ПШ у хворих на гостру ТЕЛА порівняно з пацієнтами без легеневої гіпертензії будь-якої етіології, які були співставні за віком та супутніми захворюваннями. У підрозділі 4.1 проаналізовані особливості деформації та скоротливої здатності ПШ у хворих на гостру ТЕЛА загалом порівняно з групою контролю та встановлені такі чутливі та високоспецифічні показники спекл-трекінг ЕхоКГ щодо діагностування порушення скоротливої здатності ПШ, як показники глобального стрейну ПШ та сегментарної фракції викиду апікального правошлуночкового сегмента. У підрозділі 4.2 дисертантом детально проаналізовані ступінь та швидкість повздовжньої деформації, повздовжнє та радіальне зміщення та швидкість руху, а також сегментарна фракція викиду у хворих на гостру ТЕЛА з перевантаженням ПШ та без такого порівняно з контрольною групою.

У п'ятому розділі визначені найбільш значущі чинники, які асоціюються зі збільшенням ризику розвитку резидуальної дисфункції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА протягом чотирьох місяців, в тому числі встановлено, що при використанні в якості антикоагулянтного агенту варфарину ризик становить 17,7%, при наявності цукрового діабету 2 типу – 15,1%, низької швидкості клубочкової фільтрації – 13,1 %. Проаналізована ефективність двох схем антикоагулянтного лікування та встановлено, що вони були однаково результативні та не мали значимих переваг відносно зниження тиску в легеневій артерії та зменшення розмірів як правого предсердя, так і правого шлуночку. Проте, згідно до результатів спекл-трекінг ЕхоКГ, встановлене вірогідне відновлення показників просторової деформації у хворих на гостру ТЕЛА, що приймали ривароксабан.

У шостому розділі автором проаналізовані незалежні чинники щодо прогностичного впливу у відстроченому періоді.

Всі розділи власних досліджень закінчуються обговоренням результатів та посиланням на публікації автора, в яких висвітлені основні положення

розділів. Далі представлені розділ обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Дисертація написана літературною українською мовою та легко читається.

Висновки представлені в дисертації є змістовними, обґрунтованими та науково виваженими, в повному обсязі відповідають меті та завданням, а також цілком відображають отримані результати дослідження та основні положення, що виносяться на захист.

Практичні рекомендації є чіткими, ґрунтуються на результатах проведеного дослідження та є доцільними для застосування в щоденній клінічній практиці закладів охорони здоров'я.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих роботах. Результати дисертаційної роботи відображені у 10 наукових роботах, з них 6 опубліковані в провідних фахових наукових виданнях України, 3 статті надруковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, одна стаття написана здобувачем особисто. Дисертантом отримано деклараційний Патенти України на корисну модель.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на чорирьох наукових з'їздах, конгресах та науково-практичних конференціях, в тому числі на щорічній науковій нараді робочої групи з вивчення тромбозів Європейського товариства кардіологів.

Зауваження щодо змісту дисертації.

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципів зауважень не виникло, проте посилянню на наявність артеріальної гіпертензії як прогностичного фактору потребує уточнення “системної”, оскільки в роботі також аналізується наявність і вплив легеневої гіпертензії. Також слід відмітити, не заперечуючи значущості висновків щодо зв'язку покращення скоротливості міокарда та терапії ривароксабаном, що більш точною буде оцінка “терапія

ривароксабаном не впливає позитивно на скоротливість міокарда, а асоційована з її покращенням, оскільки вплив носить опосередкований характер.

Необхідно відзначити, що зауваження щодо оформлення дисертації носять мінімальний характер за рахунок чікості викладення та вільного володіння літературною мовою.

У порядку наукової дискусії хотілось би отримати відповіді дисертанта на наступні питання:

1. Оскільки Ви переконливо довели, що використання спекл-трекінг ЕхоКГ є чутливим і достатньо специфічним інструментом для діагностики ДфПШ і таким чином рестратифікації хворих, а наявність ДфПШ пов'язана з гіршим прогнозом, чи зростав у Вас відсоток проведення ТЛТ у хворих, рестратифікованих як помірно-високого ризику?
2. З чим, на Вашу думку, пов'язані гірші результати варфаринотерапії у Вашому дослідженні: можливою дієтичною, фармакологічною взаємодією, недотриманістю суворих вимог до ТТВ у реальному житті, чи особливостями дії препаратів: варфарину та ривароксабану?
3. Чому Ви вирішили вивчити саме гендерні особливості клінічного перебігу ТЕЛА, а не вікові, або спровокованої та неспровокованої?

Одночасно хотілося б підкреслити, що вищевказані зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи Сухової С. М., не носять принципового характеру і в цілому не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

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 представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 - кардіологія, є самостійною і завершеною науковою роботою, яка містить вирішення актуальної наукової задачі сучасної кардіології – покращення діагностики ДфПШ підвищення ефективності лікування хворих на гостру ТЕЛА на підставі вивчення патогенетичного та прогностичного значення показників скорочувальної функції ПШ, які встановлені згідно до результатів спекл-трекінг ЕхоКГ.

За актуальністю, науковою новизною, сучасним методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Сухової С. М. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», які затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.) Державної атестаційної комісії України до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а сам дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент
професор кафедри
внутрішньої медицини №3
Дніпропетровської
державної медичної академії,
доктор медичних наук, професор


О. А. Коваль
Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»
20 р.