

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника

Рудика Юрія Степановича,

завідувача відділом клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

на дисертаційну роботу

Солонович Анастасії Сергіївни

на тему: «ПРЕДИКТОРИ, КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА»,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14. 01. 11 – Кардіологія

Актуальність теми дослідження.

Актуальність проблеми хронічної серцевої недостатності (ХСН) на сьогоднішній день не викликає сумнівів. Оскільки у патологічний процес при даному синдромі залучаються усі органи і системи організму, у даному контексті особливого значення у розвитку, прогресуванні, а отже і клінічних наслідках серцевої недостатності набуває супутня патологія. Однією з таких патологій є порушення когнітивної функції.

Широкий спектр структурних змін як білої, так і сірої речовини головного мозку був описаний у пацієнтів з ХСН. Можливі патофізіологічні механізми когнітивного дефіциту при ХСН включають в себе гіперперфузію головного мозку внаслідок зниження серцевого викиду, мікроемболію з тромбів лівого шлуночка, порушення гемато-енцефалічного бар'єру, ремоделювання судин, системне запалення та ендотеліальну дисфункцію. Однак, клінічні фактори, асоційовані з когнітивною дисфункцією (КД) при ХСН, наразі потребують ретельного вивчення.

Наявність КД, у свою чергу, погіршує якість життя та прихильність до лікування, сприяє втраті працездатності та функціональної незалежності пацієнтів з ХСН. Однак, прогностичні аспекти взаємодії між КД та прихильністю до лікування потребують уточнення.

Депресія і тривога на сьогоднішній день розглядаються не лише як самостійні чинники ризику виникнення серцево-судинних захворювань, а й як фактори, що впливають на їх перебіг та прогноз. За даними досліджень, депресія виявляється у 20-40 % хворих з ХСН. Дослідження показують, що чим більше вираженість депресивних проявів, тим нижча прихильність до лікування у хворих з ХСН.

Не дивлячись на те, що когнітивні порушення надзвичайно поширені серед пацієнтів з ХСН, особливості тактики ведення таких пацієнтів недостатньо висвітлені у рекомендаціях з лікування ХСН, а ефективні способи корекції КД при даному синдромі є недостатньо дослідженими та, у значній мірі, емпіричними.

Практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх можливого застосування

Дисертантом виявлено, що переважна більшість хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ мають когнітивні розлади за даними стандартизованого тестування. На основі отриманих результатів здобувач визначила, що стратифікація ризику летального наслідку у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) повинна враховувати оцінку стану їх когнітивної функції або комбіновану оцінку стану когнітивної функції/вираженості депресії, що дозволить лікарям закладів охорони здоров'я поліпшити підходи до диспансерного спостереження таких пацієнтів, а також обґрунтовує доцільність корекції когнітивних розладів у даної категорії хворих.

Автором запропонована нова анкета для оцінки прихильності до лікування пацієнтів з ХСН, яка з високою інформативністю дозволяє прогнозувати настання несприятливих клінічних наслідків (смерть або госпіталізація), що дозволить лікарям кардіологам та терапевтам ідентифікувати пацієнтів з несприятливим клінічним прогнозом, розробити персоналізований підхід до осіб з незадовільною прихильністю до лікування.

Дисертантом обґрунтовано додаткове призначення до стандартної терапії ХСН фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном, що сприяє покращенню в них когнітивної функції, якості життя та ендотеліальної функції.

Отже, отримані результати мають вагомe наукове та практичне значення, доповнюють наявні наукові дані про розповсюдженість КД при ХСН, клінічні особливості таких пацієнтів та прогностичне значення когнітивних розладів, а також обґрунтовують важливість їх корекції при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Результати роботи впроваджено в практику діяльності Київської міської клінічної лікарні № 4, відділу серцевої недостатності та поліклінічного відділу ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, клінічних відділів ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова» НАМН України. За результатами проведеного дослідження отримано: деклараційний патент України на корисну модель № 132473, МПК: А61В 5/055, А61В 5/16, А61К 31/44, А61К 47/12, А61К 9/48, А61Р 9/00, номер заявки: u201809912 «Спосіб лікування когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка» /Воронков Л.Г., Солонович А.С., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, патент опубліковано 25.02.2019, бюл. № 4/2019; деклараційний патент України на корисну модель № 132474, МПК: А61В 5/055, А61В 5/16, номер

заявки: u201809914 « Спосіб прогнозування виживання у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка» /Воронков Л. Г., Солонович А.С, Дудник А.Є., власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, патент опубліковано 25.02.2019, бюл. № 4/2019.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, викладених у дисертації

Структура та оформлення дисертаційної роботи Солонович А. С. відповідають вимогам ДАК МОН України. Робота побудована за традиційною схемою та викладена українською мовою на 183 сторінках друкованого тексту, ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Список використаної літератури містить 313 джерел, з них 110 кирилицею та 203 латиницею.

У вступі здобувачем на достатньому рівні аргументована актуальність проведеного дослідження, чітко сформульовані його завдання та мета, конкретно та аргументовано викладені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, надана вичерпна інформація про апробацію результатів дослідження та публікації матеріалів дослідження.

В огляді літератури Солонович А. С. у повному обсязі виклала наявні дані, що стосуються предмету даного дослідження, опрацювала достатню кількість літературних джерел. Розділ складається з 7 підрозділів, де висвітлено сучасні уявлення про КД при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

У розділі 2 «Матеріали і методи» у повному обсязі описані методологічні основи дисертаційної роботи. Наведено ретельну клінічну характеристику досліджуваних хворих та структуру їх фармакотерапії, клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження, які використовувались при виконанні дисертаційної роботи. Усі зазначені методики є загальноприйнятими. Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою сучасного статистичного пакету SPSS 22.0. Для опису кількісних показників використовували медіану та міжквартильний розмах. Для перевірки статистичної значущості результатів використовували методи непараметричної статистики. Для визначення міри та напрямку статистичного зв'язку між двома змінними використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для побудови кривих виживання використовувався метод Каплана-Мейера. Клінічні предиктори КД при ХСН були визначені за допомогою побудови моделі мультиваріантної регресії.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методологічному рівні з використанням сучасних методів дослідження.

У розділах 3, 4, 5 та 6 викладені результати власних досліджень. Розділ 3 складається з трьох підрозділів, де автор висвітлює особливості зв'язку стану когнітивної функції з основними клініко-демографічними характеристиками та даними інструментальних методів дослідження у обстежених хворих.

Розділ 4 складається із двох підрозділів, присвячених визначенню предикторів погіршення когнітивної функції у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, а також визначенню інформативності окремих когнітивних тестів та їх поєднання щодо прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у обстежених пацієнтів.

У розділі 5 викладені результати дослідження взаємозв'язку прихильності до лікування з КД. Показано, що запропонована автором анкета

для оцінки прихильності до лікування пацієнтів з ХСН є інформативною відносно прогнозування виживання та настання комбінованої критичної події у обстежених осіб.

У розділі 6 запропонований новий підхід щодо корекції когнітивних розладів у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ за допомогою комбінованого лікарського засобу (мельдоній та гамма-бутиробетайн).

Висновки сформульовано чітко і обґрунтовано, вони повністю відповідають меті та завданням проведеного дослідження. Отримані результати мають суттєве практичне значення, що дало змогу дисертанту сформулювати практичні рекомендації.

Повнота викладення матеріалів дисертаційної роботи в публікаціях

Зміст автореферату повністю відповідає змісту дисертації. Отримані результати розгорнуто відображені в публікаціях та представлені на вітчизняних та закордонних наукових конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, які включають 6 статей у фахових виданнях та включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття в закордонному спеціалізованому журналі, що включений до міжнародних наукометричних баз, 6 тез, опублікованих у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено.

У рамках наукової дискусії доцільним є обговорення наступних питань:

1) З чим пов'язаний, на Вашу думку, виявлений зв'язок КД з рівнем церулоплазмїна у сироватці крові у пацієнтів з ХСН?

2) Чи аналізували Ви вплив лікування різними лікарськими засобами, зокрема статинами чи антикоагулянтами, на показники КД у пацієнтів із ХСН?

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Солонович Анастасії Сергіївни «Предиктори, клініко-прогностичне значення стану когнітивної функції та обґрунтування її корекції при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка» є завершеним науковим дослідженням, яке представляє значний науковий та практичний інтерес. За актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Завідувач відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних захворювань

ДУ «Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої» НАМН України,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



Ю. С. Рудик

