

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, старшого наукового співробітника
Копиці Миколи Павловича на дисертаційну роботу Лозової Тетяни
Анатоліївни «Особливості перебігу, медикаментозного лікування та
прогнозу інфаркту міокарда лівого шлуночка із залученням правого
шлуночка», яку подано до захисту на здобуття наукового ступеню доктора
медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія**

Актуальність теми.

Представлена дисертаційна робота Лозової Т.А. є актуальною як з точки зору медичних, так і соціально-економічних питань оскільки, не дивлячись на впровадження високотехнологічних методів лікування та використання сучасних лікарських препаратів, пацієнти, які перенесли гострий інфаркт міокарда з залученням правого шлуночка мають високий ризик розвитку ускладнень та несприятливого перебігу післяінфарктного періоду. Представлена робота присвячена дослідженню особливостей перебігу, лікуванню та прогнозу пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з залученням правого шлуночка. Інфаркт правого шлуночка залишається недостатньо діагностованим у більшості випадків виникнення гострої ішемії міокарда, незважаючи на те, що він часто асоціюється з інфарктом нижньої стінки. Початкове лікування інфаркта правого шлуночка різко відрізняється від ізолюваного інфаркта лівого шлуночка, і його виникнення пов'язане зі значною смертністю навіть при використанні високотехнологічних методів лікування. Сучасні дослідження демонструють суперечливі погляди щодо справжньої поширеності та впливу гострого інфаркту міокарда з залученням правого шлуночка на прогноз хворих, а також не існує чітких діагностичних критеріїв несприятливого перебігу захворювання. При некротичному ураженні правого шлуночка виникає широкий спектр ускладнень, який може включати дисфункцію правого шлуночка до розвитку кардіогенного шоку. Сьогодні невирішеним питанням є застосування окремих медикаментозних препаратів у хворих з поєднанням інфаркта лівого та правого шлуночків, оскільки їх клінічна ефективність має високий ступінь доказовості і рекомендацій лише при інфаркті лівого шлуночка.

В дисертаційній роботі ретельно досліджений перебіг гострого інфаркту міокарда лівого шлуночка з поширенням на правий шлуночок, починаючи з першого контакту з хворим на догоспітальному етапі та наданні невідкладної допомоги, також на стаціонарному етапі лікування та закінчуючи аналізом отриманих даних через 30 місяців спостереження - виникнення комбінованої кінцевої точки. В представленій дисертаційній роботі визначена роль анамнестичних даних, супутньої патології, якість вторинної профілактики з оцінкою ефектів планової реваскуляризації та прихильності до медикаментозної терапії, що надало змогу оцінити вплив багатьох факторів на різних етапах захворювання і визначити найбільш важливі предиктори виникнення серцево-судинних подій. Встановлено достовірний зв'язок між розвитком кінцевих точок та недостатнім призначенням максимальних доз статинів, відмовою від прийому клопідогрелю, статинів та низькою прихильністю до іАПФ/АРА2 протягом 6 місяців після гострого інфаркту міокарда.

Все вищенаведене обумовлює актуальність проведеного дослідження, тому тема дисертаційної роботи Лозової Т.А., є, безперечно, актуальною та спрямованою на покращення прогнозування несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда лівого шлуночка із залученням правого шлуночка та оптимізацію терапевтичних схем лікування.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідницьких робіт кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Атеросклероз, як системне захворювання, фактори, які впливають на клінічний перебіг та прогноз захворювання» (державний реєстраційний номер 0108U003076) та «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (державний реєстраційний номер 0115U000141), автор є співвиконавцем науково-дослідницьких робіт.

Дисертант проводила набір та обстеження тематичних хворих, аналізувала отримані результати та публікувала їх в наукових працях, впроваджувала результати дослідження в практику закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.

Дисертаційна робота Лозової Т.А. виконана на достатньому клінічному матеріалі – в дослідження включено 309 хворих з гострим інфарктом міокарда. Науково-методичний рівень роботи відповідає поставленій меті та завданням дослідження. Достовірність результатів і висновків ґрунтується на проведенні комплексного клінічного обстеження, використанні сучасних методів лабораторного та інструментального досліджень, тривалості періоду спостереження, якій склав 30 місяців. Наукові положення дисертаційної роботи базуються на інформативних методах статистичної обробки даних з використанням непараметричного аналізу, кореляційного аналізу і побудови кумулятивних кривих Каплана-Майєра. Для визначення факторів, які найбільш асоційовані з несприятливим прогнозом, застосовувався уніваріативний та покроковий мультivarіативний логістичний регресійний аналіз.

Вище викладене дає підстави вважати, що роботу виконано на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні. Проведення такого дослідження та його результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів практичної охорони здоров'я.

Застосування сучасних високоефективних методів досліджень, кількість обстежених хворих та використані дисертантом методи статистичної обробки демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації; практичні рекомендації доступні для використання в практичній медицині.

Наукова новизна одержаних результатів.

В представлений дисертаційній роботі вперше в умовах реальної клінічної практики був проведений аналіз впливу ураження правого шлуночка при гострому інфаркті міокарда задньої та циркулярної локалізації на віддалений прогноз протягом 30 місяців.

При виконанні дисертаційного дослідження встановлена діагностична значимість мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну та галектину-3 як додаткових факторів ризику виникнення несприятливих подій протягом 30 місяців спостереження.

Уперше доведено, що у хворих з гострим інфарктом міокарда з залученням правого шлуночка використання в гострому періоді кверцетину зменшує кількість серцево-судинних ускладнень. Також у хворих з помірно зниженою та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка обґрунтована доцільність призначення високоселективного антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону, що дозволяє зменшити ризик виникнення несприятливих подій протягом 30 місяців.

Уперше проаналізовано надання невідкладної допомоги при ураженні правого шлуночка на догоспітальному етапі, комплаєнтність хворих на амбулаторному етапі, ефективність планової реваскуляризації в зниженні ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих з поєднанням інфаркта лівого та правого шлуночків.

Здобувачем встановлено, що найбільш чутливими та специфічними факторами несприятливого довгострокового прогнозу у хворих з інфарктом міокарда з залученням правого шлуночка є вік понад 67 років, гіпотензія на догоспітальному етапі та кардіогенний шок, підвищення рівня галектину-3 в динаміці через 6 місяців спостереження.

Уперше доведено, що неадекватне поповнення переднавантаження та не призначення кверцетину з високою чутливістю та специфічністю пов'язані з несприятливим перебігом захворювання. Ці результати мають важливе значення в практичній медицині, оскільки їх використання дозволить покращити перебіг та прогноз гострого інфаркту міокарда з ураженням правого шлуночка.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення роботи полягає у впровадженні в практику охорони здоров'я нових знань щодо необхідності визначення рівнів мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну та галектину-3 в якості додаткових факторів ризику несприятливого перебігу гострого інфаркту

міокарда із залученням правого шлуночка, що дозволить покращити перебіг захворювання, та зменшити виникнення несприятливих подій. Продемонстровано доцільність застосування кверцетину та еплеренону у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з залученням правого шлуночка, що дозволяє зменшити ризик виникнення віддалених ускладнень та покращити прогноз.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, а також в практичну роботу лікувальних закладів м. Харкова, м. Сум та Сумської області.

Структура та об'єм дисертації.

Дисертаційна робота побудована за стандартною схемою і містить анотації українською та англійською мовами, вступ, шість розділів власних спостережень, включаючи огляд літературних джерел, опис клінічного матеріалу та методів дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації і додатки.

Робота Лозової Т.А. викладена на 373 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 56 таблицями та 25 рисунками. Список використаних літературних джерел представлений 328 публікаціями, з яких 170 – латиницею.

Оформлення дисертаційної роботи відповідає існуючим вимогам.

При написанні наукової роботи автор не використовував матеріали кандидатської дисертації.

Вступ до дисертації містить стислий виклад актуальності обраної теми та її медико-соціальної значимості. Мета і завдання дослідження висвітлені чітко, що дозволяє бачити загальний напрямок дослідження. Методично правильно визначені предмет і об'єкт дослідження. У вступі також наведено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, конкретизовано особистий внесок здобувача, висвітлено інформацію щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах та публікації у фахових виданнях.

У огляді літератури детально дана оцінка сучасному стану проблеми діагностики і лікування інфаркту міокарда правого шлуночка та його впливу на прогноз. Розділ базується на достатній кількості проаналізованих робіт та

обґрунтовує доцільність та значимість дисертаційного дослідження. Огляд літератури викладено чітко і послідовно, він є легким для сприйняття.

У другому розділі наведена детальна характеристика клінічних та лабораторно-інструментальних показників обстежених хворих, наведені критерії включення та виключення до обстеження у відповідності до вимог біомедичної етики. Аргументовано вибір методів лабораторного та інструментального обстеження, викладена їх сутність, приведені методи статистичної обробки отриманих даних у відповідності до сучасних вимог.

В третьому розділі проводиться порівняльна оцінка систоло-діастолічної функції лівого та правого шлуночків, рівнів досліджуваних біомаркерів в групах хворих з інфарктом міокарда з поширенням на правий шлуночок та з інфарктом лівого шлуночка. За результатами регресійної моделі визначена роль мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну та галектину-3 в якості додаткових факторів ризику віддалених несприятливих подій та визначено відносний внесок кожного фактору в розвиток певних ускладнень.

В четвертому розділі викладено динаміку клінічного стану хворих, проведена порівняльна оцінка структурно-функціональних характеристик міокарду та біомаркерів під час повторного обстеження через 6 місяців спостереження. Виявлено достовірний зв'язок між рівнями мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну та галектину-3 через 6 місяців після інфаркту міокарда та підвищенням частоти серцево-судинних подій та смерті протягом подальших 30 місяців. В групах з ураженням правого шлуночка та без нього проведено порівняння частоти виникнення серцево-судинних ускладнень упродовж 30 місяців спостереження.

В п'ятому розділі наведені результати аналізу якості догоспітальної допомоги хворим з інфарктом міокарда з ураженням правого шлуночка. Представлені дані щодо ранніх та довгострокових ефектів кверцетину в покращенні якості життя хворих з інфарктом міокарда з ураженням правого шлуночка. Науковою новизною є обґрунтування додаткового призначення еплеренону у хворих зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, що супроводжується достовірним зниженням смертності. Оцінені віддалені результати планової реваскуляризації та прихильності до медикаментозної

терапії, що має пряме практичне значення на амбулаторному етапі лікування хворих.

У шостому розділі проаналізовані додаткові фактори ризику, які у хворих з інфарктом міокарда лівого шлуночка з поширенням на правий шлуночок мають значення в погіршенні прогнозу. Визначені найбільш значущі чинники, які асоційовані з високим ризиком несприятливого перебігу найближчого та віддаленого періодів. На підставі регресійного аналізу встановлені найбільш важливі заходи медикаментозної терапії, які покращують прогноз хворих з інфарктом міокарда лівого шлуночка з поширенням на правий шлуночок.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» представлено результати власного дослідження, приведені дані вітчизняних та іноземних публікацій. Робота характеризується якісним та всебічним аналізом, відчувається глибоке знання автором досліджуваної теми. Проведений аналіз отриманих результатів дозволив сформулювати 10 висновків, які є змістовними, науково обґрунтованими і в повному обсязі відповідають меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації чітко аргументовані результатами власних досліджень та є корисними для застосування в закладах охорони здоров'я.

Суттєвих зауважень щодо змісту та оформленню автореферату немає.

Повнота викладених основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційного дослідження відображені у 27 друкованих наукових роботах, з них 24 опубліковані у провідних наукових фахових виданнях, 2 статті надруковані в закордонних журналах та 3 тез доповідей у матеріалах наукових форумів (2 – закордонних). Автором опубліковано деклараційний патент України на корисну модель. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на наукових конгресах, в тому числі, на Європейському Конгресі кардіологів (Великобританія, м. Лондон, 2015 р.) та Європейському Конгресі з хронічної серцевої недостатності (Італія, м. Мілан, 2016 р.).

Зміст автореферату містить основні положення дисертації та оформлений у відповідності до сучасних вимог Міністерства освіти і науки України.

Зауваження щодо змісту дисертації.

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, а саме:

- Розділи 2 та 3 перевантажені таблицями, дані яких через перевантаження інформацією краще б сприймалися у вигляді малюнків.
- В розділі 7 обговорення результатів доцільно вказувати перспективи подальших досліджень та більш широко проводити порівняння власних результатів дослідження із результатами вітчизняних та закордонних дослідників.

Ці зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному науковому рівні.

Для наукової дискусії до дисертанта пропонуються такі запитання:

1. Які патогенетичні механізми зниження частоти виникнення стабільної стенокардії II-III ФК та нестабільної стенокардії через 6 місяців спостереження у групі хворих, які отримували кверцетин?
2. Які критерії оцінки адекватності об'ємного навантаження на догоспітальному етапі використовувались Вами?
3. Якими критеріями Ви керувались при оцінці успішності реперфузії міокарда та як впливав феномен no-reflow на госпітальну та віддалену летальність у Вашому дослідженні?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Лозової Т.А. «Особливості перебігу, медикаментозного лікування та прогнозу інфаркту міокарду лівого шлуночка із залученням правого шлуночку», яка представлена на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія, є завершеним науковим дослідженням, присвяченим покращенню ефективності лікування та довгострокового прогнозу хворих з інфарктом міокарду лівого шлуночка з залученням правого шлуночка шляхом визначення найбільш впливових

чинників ризику серцево-судинних ускладнень та смерті упродовж 30 місяців спостереження.

За своєю актуальністю, науковою новизною, сучасним методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Лозової Т.А. повністю відповідає вимогам, які висуваються до докторських дисертацій у «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 та №656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Завідувач відділу
профілактики та лікування невідкладних станів
ДУ «Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»
д. мед. н.



Копиця

Копиця М.П.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

ВІРНО

Посада ст. інсн. кадрів
Підпис Р.В. Рафумис
" 21 " 11 2019р.