

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, провідного наукового співробітника
Іркіна Олега Ігоровича на дисертаційну роботу Лозової Тетяни
Анатоліївни «Особливості перебігу, медикаментозного лікування та
прогнозу інфаркту міокарда лівого шлуночка із зачлененням правого
шлуночка», яку подано до захисту на здобуття наукового ступеню доктора
медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія**

Актуальність теми. Одним із пріоритетних напрямків сучасної кардіології, спрямованим на зменшення інвалидизації та смертності населення, є своєчасна діагностика та лікування інфаркту міокарда (ІМ). Сучасні Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів наголошують на беззаперечній ефективності ранньої реваскуляризації та застосуванню медикаментозних засобів при інфаркті міокарду лівого шлуночка (ЛШ), високий ступінь ефективності яких доведено в рандомізованих клінічних випробуваннях. Поряд з цим, слід зазначити, що існують певні форми ІМ, зокрема ІМ ЛШ з поширенням на правий шлуночок (ПШ), які вимагають особливої діагностичної та лікувальної тактики у зв'язку з особливостями гемодинамічних наслідків і високим ризиком ускладнень. І хоча в сучасних рекомендаціях дані чіткі алгоритми ведення таких хворих, нажаль, в реальній клінічній практиці ураження ПШ при ІМ ЛШ в більшості випадків залишається недооціненим, як з діагностичних, так і з лікувальних позицій, що приводить до високої летальності у стаціонарі або подальшої інвалідизації.

Перші відомості про ІМ ПШ з'явились в науковій літературі з середини минулого сторіччя. Описані випадки ураження ПШ при ІМ ЛШ задньої та передньої локалізації. Натомість, до теперішнього часу істинна захворюваність лишається недооціненою, що пов'язано з минущим характером змін ПШ при ішемії та низьким рівнем діагностики в клінічній практиці. Також слід зазначити, що попри значну кількість досліджень, присвячених ураженню ПШ при інфаркті міокарду, ступінь його впливу на найближчий та довгостроковий прогноз хворих остаточно не з'ясована. Вочевидь, є нагальна потреба в

доповненні даних щодо прогностичної ролі ураження ПШ при ІМ ЛШ різної локалізації та визначити основні чинники, пов'язані з несприятливим перебігом гострої фази ІМ та постінфарктного періоду, які б посилили вмотивованість практикуючих лікарів щодо своєчасної діагностики ІМ ПШ, застосування правильної тактики невідкладної та стаціонарної допомоги і пильного моніторингу реабілітаційного періоду.

Дисертація Лозової Т.А., метою якої було покращення ефективності медикаментозного лікування ІМ ЛШ з поширенням на ПШ шляхом визначення додаткових факторів ризику ускладнень і опрацювання впливу на них з метою покращення виживання таких хворих, присвячена вирішенню дійсно актуальній і вкрай важливій проблемі сучасної кардіології.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Виконання дисертаційної роботи Лозової Т.А. відбувалось у межах науково-дослідницьких робіт кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Автор є співвиконавцем тем «Атеросклероз, як системне захворювання, фактори, які впливають на клінічний перебіг та прогноз захворювання» (№ 0108U003076) та «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (№ 0115U000141).

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи Лозової Т.А. відзначаються науковою новизною та можливістю їх практичного використання. В роботі доведено достовірний зв'язок між ураженням правого шлуночка на фоні ІМ ЛШ циркулярної та задньої локалізації та зростанням ризику серцево-судинних ускладнень протягом подальших 2,5 років. Проведено детальний аналіз анамнестичних, клінічних та демографічних факторів, які мають вплив на погіршення якості життя хворих з ІМ ПШ. Автором встановлено, що найбільш значущими чинниками несприятливого прогнозу хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ є вік понад 67 років, гіпотензія та кардіогенний шок на догоспітальному етапі.

Доведено, що визначення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), С-реактивного білка (CRP) та галектину-3 в гострому періоді ІМ та через 6 місяців може бути використано в якості достовірного інструменту стратифікації ризику повторних ІМ, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності та серцево-судинної смерті упродовж 30 місяців після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Вперше у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ встановлено достовірний зв'язок між підвищением рівня галектину-3 через 6 місяців після ІМ та зростанням СС-подій та смерті упродовж 2,5 років.

Автором встановлено зв'язок між недотриманням рекомендацій догоспітальної діагностики і лікування правошлуночкового ураження при ІМ ЛШ та збільшенням ускладнень в гострому періоді ІМ та у довгостроковій перспективі. Систематизовані клінічні ефекти кверцетину у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, які не обмежуються зменшенням кількості ускладнень гострого періоду, а також полягають в покращенні показників систоло-діастолічної функції через 6 місяців після ІМ та достовірному зменшенні комбінованої кінцевої точки упродовж 30 місяців спостереження. Вперше при ІМ ЛШ з залученням ПШ вивчено вплив додаткового призначення еплеренону у хворих з помірно зниженою та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на зменшення ризику повторних СС-подій та смерті протягом 2,5 років. Досліджені ефекти планової реваскуляризації та прихильності до препаратів вторинної профілактики в покращенні віддаленого прогнозу хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

Практичне значення роботи.

Результати проведеного дослідження мають суттєве практичне значення. В дисертаційній роботі обґрунтовано підходи до медикаментозної терапії хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в контексті покращення прогнозу виживання. Встановлено предиктори розвитку СС-подій у віддаленому терміні після ІМ, що дозволяє провести їх своєчасну корекцію шляхом покращення діагностики ІМ ПШ і лікувальної тактики на догоспітальному етапі та додаткового до рекомендованої терапії призначення кверцетину в гострому періоді ІМ та еплеренону хворим зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

Результати дисертаційної роботи було впроваджено в навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти а також в роботу лікувальних закладів м. Харкова та Сумської області.

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

Основні положення дисертаційної роботи викладені на підставі даних тривалого проспективного спостереження за 309 пацієнтами з інфарктом міокарду. Дизайн дослідження та розподіл пацієнтів на групи відповідають його меті і завданням.

Методи клінічного та лабораторно-інструментального обстеження, застосовані автором, є інформативними і сучасними, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Методологічно робота побудована у відповідності з поставленою метою і завданнями. Наукові положення дисертації, висновки та рекомендації логічно випливають із отриманих результатів, обґрунтовані достатнім обсягом наукового матеріалу, використанням сучасних методів статистичної обробки даних та аналізом цих результатів. Достовірність та об'єктивність отриманих даних підтверджується в цифрових даних наведених таблиць і не викликає сумнівів.

Структура дисертаційної роботи

Структура дисертаційної роботи відповідає сучасним вимогам і включає вступ, огляд літератури, розділ, присвячений описанню клінічного матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних спостережень, розділу аналізу та узагальнень результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 328 джерел, і додатків. Текст дисертації наведений на 373 сторінках, містить 56 таблиць та 25 рисунків.

Дані кандидатської дисертації здобувача не були використані при написанні докторської дисертації.

У вступі висвітлена актуальність теми, мета і завдання дослідження, сформульовані об'єкт, предмет та завдання дослідження, конкретизується

наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, особистий внесок здобувача; надається інформація щодо висвітлення результатів дисертації на наукових форумах та в публікаціях.

В науковому огляді систематизуються наукові дані щодо історичних аспектів діагностики інфаркту ПШ, сучасних поглядів на діагностику та лікування правошлуночкового ураження, суперечливі думки щодо впливу його на прогноз. Приділено увагу клінічним, анамнестичним та демографічним факторам ризику несприятливого прогнозу при ІМ ЛШ, висвітлено діагностичні аспекти застосування ВНР, СРР та галектину-3 при серцевій патології та при ІМ ЛШ. Визначені невирішені питання діагностики та стратифікації ризику при ІМ ЛШ з поширенням на правий шлуночок як аргумент для проведення подальших досліджень.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» містить клінічну характеристику хворих, критерії залучення та незалучення у дослідження, розподіл пацієнтів за групами відповідно до поставлених завдань, дизайн дослідження. Наведено опис лабораторним, інструментальним методам дослідження та методам статистичного аналізу, які включали методи непараметричної статистики, кореляційний і регресійний аналіз, логістичну регресію, побудову кривих виживання Каплана-Майера.

В третьому розділі докладно проаналізовано показники структурно-функціонального стану та діастолічної функції обох шлуночків в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Висвітлені результати дослідження концентрацій біологічних маркерів в гострому періоді ІМ ЛШ з ураженням ПШ та без нього, досліджено роль біологічних маркерів в якості додаткових факторів ризику СС-подій упродовж 30 місяців після ІМ.

В четвертому розділі проаналізовано клінічний стан хворих, динаміку систоло-діастолічної функції міокарду ЛШ та ПШ через півроку після ІМ ЛШ. Висвітлено дані щодо динаміки біологічних маркерів через 6 місяців після ІМ в групах хворих з ураженням ПШ та без нього. Встановлено достовірний зв'язок між рівнями ВНР, СРР та галектину-3 через 6 місяців після ІМ та високим ризиком кінцевих точок і смерті упродовж 2,5 років після ІМ. Проведено аналіз

частоти комбінованої СС-точки та її компонентів в групах хворих з ІМ ЛШ та ІМ ЛШ з поширенням на ПШ протягом 30 місяців.

В п'ятому розділі докладно проаналізовано наслідки недотримання рекомендацій догоспітальної діагностики та лікування хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Висвітлено ранні та довгострокові результати застосування кверцетину в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Проведено дослідження впливу додаткового призначення еплеренону у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ, який полягав в суттєвому покращенні віддаленого прогнозу. Визначені та аргументовані чинники, пов'язані з найбільшою ефективністю планової реваскуляризації, показані найбільш вразливі періоди низької прихильності до медикаментозної терапії.

У шостому розділі висвітлена роль додаткових факторів, які мають значення в модифікації прогнозу хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. До них відноситься вік та стать хворих, наявність супутньої патології. На підставі даних регресійного аналізу визначені незалежні чинники, які найбільш тісно пов'язані з несприятливим прогнозом хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ та визначені медикаментозні заходи, спрямовані на покращення виживання таких хворих.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор детально і послідовно підсумовує та обговорює отримані дані, посилаючись на результати вітчизняних та закордонних науковців. На підставі такого аналізу автором сформульовано 10 висновків та 7 практичних рекомендацій у відповідності з заявленою метою та поставленими задачами.

Таким чином, дисертаційна робота Лозової Т.А. є завершеною самостійною науковою працею. В авторефераті викладені всі положення дисертації.

Повнота викладених основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційного дослідження повністю викладені у 27 друкованих наукових роботах, з яких 24 статті у наукових фахових виданнях, 19 з котрих внесені до наукометричних баз, 2 – в закордонних журналах та 3 тез

доповідей у матеріалах наукових форумів (2 – закордонних). Здобутком дисертації є наявність деклараційного патенту України на корисну модель.

Зміст автореферату цілком ідентичний основним положенням дисертації та оформленний відповідно до сучасних вимог Міністерства освіти і науки.

Зауваження щодо змісту дисертації.

При рецензування дисертаційної роботи Лозової Т.А. виникли зауваження:

1. В дисертаційної роботи відсутні дані що до госпітальної летальності.
2. Усі графічні малюнки відображують дані по хворим з відсутністю подій, а не кумулятивної долею подій.
3. Гемодинамічно стабільні хворі не повинні отримувати інотропні засоби.
4. Немає чіткого аналізу ураження коронарного русла, окрім багато судинного ураження.
5. В роботе вказано % хворих що приймали статини але немає даних що до досягнення цільового рівня.
6. Зміст дисертації не співпадає з текстом. Наприклад:

5.4.1. Особливості ураження коронарного русла у хворих з інфарктом ЛШ з зачлененням правого шлуночка.....196, по тексту 200

Для наукової дискусії до дисертанта пропонуються такі запитання:

1. Усі хворі 1 групи мали оклюзії інфаркт-залежних артерій, чому в 1 групи ФЛТ була неефективна в 100% випадків, тоді як в 3 групи судини були 100% прохідні. Може в 1 групи ФЛТ була неефективна, тому вони були важче ніж 3 група та це не пов'язано з ураженням правого шлуночка.
2. Як ви пояснюєте погану прихильність до терапії у хворих яких ви спостерігали, статини < 30%, навіть АСК < 50%.
3. У групи хворих після реваскуляризації достовірно більша прихильність до терапії, що привело до зменшення подій, перше чи друге.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Лозової Т.А. «Особливості перебігу, медикаментозного лікування та прогнозу інфаркту міокарду лівого шлуночка із зачлененням правого шлуночку», є актуальним завершеним дослідженням, яке характеризується науковою новизною та практичною спрямованістю. У роботі представлено вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної кардіології – покращення ефективності лікування хворих з інфарктом міокарду лівого шлуночка з поширенням на правий шлуночок на підставі визначення факторів ризику, які «жорстко» пов’язані з комбінованою серцево-судинною точкою, з метою покращення короткострокового та віддаленого прогнозу хворих.

Дисертаційна робота Лозової Т.А. за методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значущістю отриманих результатів, ступенем обґрунтованості висновків і практичних рекомендацій відповідає вимогам, що висуваються до докторських дисертацій у «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567, а Лозова Т.А. заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Провідний науковий співробітник

Відділу реанімації та інтенсивної терапії

Державної установи «Національний науковий центр

«Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска»

доктор мед. н.,

О.І. Іркін

