

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Жарінова Олега Йосиповича
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 ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.11 – кардіологія до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при ДУ
«Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д.
Стражеска» Національної академії медичних наук України

Актуальність теми. Лікування інфаркту міокарда (ІМ) є однією з найбільш актуальних проблем в сучасному світі не лише з медичної, а й з соціальної точки зору, що зумовлено високими показниками смертності. Протягом останніх десятиріч спостерігається покращення виживаності пацієнтів з ІМ завдяки широкому впровадженню методів механічної реперфузії. Водночас, зберігається важливе значення медикаментозної терапії ІМ та його ускладнень з позицій доказової медицини. Вибір медикаментозного лікування має суттєві особливості у нестандартних випадках ІМ, зокрема, при його поширенні на правий шлуночок (ПШ). Складність ситуації при поєднаному ураженні обох шлуночків, насамперед, обумовлена наявністю поширеної зони ішемії та некрозу, вираженими порушеннями гемодинаміки унаслідок порушень насосної функції ПШ, частим виникненням важких порушень серцевого ритму і провідності та клінічних проявів серцевої недостатності, причому нерідко – кардіогенного шоку. Усі вказані фактори визначають дуже високий ризик фатальних виходів не лише в гострому періоді ІМ, а й на етапі реабілітації та подальшого спостереження.

Для клінічної практики важливим показником якості ведення пацієнтів з ІМ є зменшення ризику серцево-судинних ускладнень та покращення виживаності. З огляду на це, надзвичайно актуальним є накопичення, систематизація та наукове опрацювання клінічних даних з метою визначення предикторів виникнення несприятливих подій у хворих на ІМ з поширенням на

ПШ та оптимізації медикаментозного лікування для покращення короткотермінового та віддаленого прогнозу виживання. Саме цим питанням присвячено рецензоване дисертаційне дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану 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, 2008-2013 рр.) та «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (№ 0115U000141, 2015-2019 р.).

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження. Наукова новизна рецензованої роботи полягає в тому, що вперше на вітчизняному клінічному матеріалі вивчено вплив залучення ПШ у хворих на ІМ на віддалений прогноз, визначені основні чинники, пов'язані з розвитком несприятливих серцево-судинних подій і смерті, науково обґрунтовано та впроваджено новітні підходи щодо діагностики та медикаментозного лікування для покращення якості життя та виживання таких пацієнтів.

Вперше при ІМ з поширенням на ПШ доведена роль мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного білку та галектину-3 у стратифікації ускладнень гострого періоду ІМ та визначенні ризику повторних судинних подій і смерті від серцево-судинних причин при тривалому спостереженні.

У роботі проаналізовано клінічні особливості та прогностичні наслідки ураження ПШ у пацієнтів з ІМ, визначено предиктори несприятливого перебігу гострої фази хвороби та післяінфарктного періоду. Здійснено дослідження клінічної ефективності водорозчинної форми кверцетину та науково обґрунтовано його значущий сприятливий прогностичний вплив.

Вперше при ІМ із залученням ПШ досліджено та доведено позитивний ефект додаткового призначення еплеренону у гострому періоді ІМ пацієнтам із помірно зниженою та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Цей

ефект виявився у значущому зменшенні ризику виникнення повторних судинних подій і смерті при тривалому спостереженні.

Виконано детальний аналіз ангіографічних змін у пацієнтів з ІМ з залученням ПШ, ефективності планової реваскуляризації протягом першого року після початку хвороби та визначено критерії максимальної ефективності реваскуляризації в контексті покращення довготермінового прогнозу.

У роботі визначено найвагомші чинники ризику несприятливих подій у віддаленому терміні ІМ з поширенням на ПШ та науково обґрунтовано рекомендації щодо зменшення захворюваності та смертності таких хворих.

Практичне значення роботи. Результати дисертаційної роботи дозволяють вдосконалити стратифікацію ризику хворих на ІМ з поширенням на ПШ, починаючи з догоспітального етапу, та доводять необхідність ретельнішого дотримання положень сучасних рекомендацій з діагностики та корекції ураження ПШ у пацієнтів з ІМ, що забезпечує можливість покращення виживання упродовж наступних 30 місяців.

У хворих на ІМ з залученням ПШ і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка доведена доцільність додаткового призначення кверцетину та еплеренону в доповнення до стандартної медикаментозної терапії з метою покращення віддаленого прогнозу.

Для покращення довготермінового прогнозу виживання хворих на ІМ з поширенням на ПШ обґрунтовано важливість «повної» реваскуляризації та необхідність забезпечення прихильності до медикаментозного лікування.

Практична значущість роботи підтверджується широким впровадженням її результатів у практику закладів охорони здоров'я м. Харкова, м. Суми та Сумської області. Основні положення роботи використовуються у педагогічному процесі на циклах удосконалення лікарів на кафедрі кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність. Мета та завдання дисертаційної роботи Лозової Т.А. відповідають суті роботи та

полягають в покращенні результатів лікування хворих на ІМ з поширенням на ПШ шляхом визначення основних факторів ризику несприятливого прогнозу, моніторингу клінічного стану, систолічної і діастолічної функції міокарда, прихильності до лікування та якості життя при тривалому проспективному спостереженні.

Для вирішення поставлених завдань автором було ретельно проаналізовано дані сучасної літератури щодо поширеності інфаркту міокарда ПШ, методів його діагностики, аспектів лікування та прогнозування перебігу, що стало основою для обґрунтування актуальності та дизайну дослідження.

Дисертаційна робота ґрунтується на результатах обстеження 309 хворих з інфарктом міокарда лівого шлуночка, серед яких 208 мали ураження правого шлуночка, та подальшого спостереження тривалістю 30 місяців.

Значущість результатів і висновків роботи визначається її належним методичним рівнем, який цілком відповідає меті та завданням дослідження, залученням достатньої кількості хворих, використанням широкого спектру лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обробка даних сучасними методами статистичного аналізу, зокрема, непараметричного, багатфакторного регресійного, лог-регресійного, ROC-аналізу та побудови кумулятивних кривих виживання Каплана-Майєра, забезпечила значущість одержаних результатів.

Структура дисертаційної роботи. Дисертація складається зі вступу, шести розділів власних спостережень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендації, переліку використаних джерел, додатків. Текст дисертації викладено на 373 сторінках, містить 56 таблиць та 25 рисунків. Перелік використаної літератури містить 328 джерел.

У вступі автором обґрунтовано актуальність теми дослідження, висвітлено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено інформацію про особистий внесок автора та оприлюднення результатів дослідження.

Огляд літератури присвячений еволюції поглядів на діагностику та

лікування ІМ правого шлуночка та визначенню нез'ясованих аспектів проблеми. Зокрема, досі не встановлено поширеності ураження ПШ при ІМ різної локалізації, не визначено його вплив на перебіг хвороби в гострому періоді та віддалений проноз, немає узгоджених настанов щодо діагностики та особливостей медикаментозного ведення таких хворих. Розділ написаний на підставі аналізу класичних та сучасних літературних джерел.

У другому розділі роботи наведено клінічні характеристики хворих, залучених до обстеження, висвітлені критерії залучення та незалучення, детально розглянуто лабораторні та інструментальні методи, описано дизайн дослідження. Наведено методи статистичного аналізу отриманих даних, які обґрунтовують основні результати та висновки. Методи, які використано автором, є сучасними, високоінформативними і такими, що відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

У третьому розділі здійснено детальний аналіз порушень систолічної функції та діастолічного наповнення лівого і правого шлуночків у гострому періоді циркулярного ІМ та ІМ задньої локалізації з поширенням на ПШ. Наведено інформацію щодо рівнів біологічних маркерів у гострому періоді ІМ та вивчено зв'язок між їх рівнями, ризиком ранніх ускладнень та виникнення великих серцево-судинних подій упродовж подальших 30 місяців.

Четвертий розділ присвячений аналізу перебігу постінфарктного періоду у хворих на ІМ з поширенням на ПШ. Автором проаналізовано ускладнення, показники систолічної і діастолічної функції шлуночків серця, динаміку мозкового натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну та галектину-3 при повторному обстеженні через 6 місяців після ІМ. Показано, що у хворих на ІМ із залученням ПШ більшою є частота стабільної стенокардії та прогресування серцевої недостатності. Встановлено, що рівні біологічних маркерів через півроку після ІМ корелювали з високим ризиком серцево-судинних подій та смерті упродовж терміну спостереження. Автором здійснено аналіз частоти досягнення комбінованої кінцевої точки упродовж 30 місяців після ІМ у групах пацієнтів з і без ураження ПШ.

У п'ятому розділі викладено результати дослідження впливу лікувальних

заходів на віддалений прогноз пацієнтів з ІМ із поширенням на ПШ. Обґрунтовано небезпеку неналежного виконання рекомендацій з догоспітальної невідкладної допомоги, що може призвести до виникнення гіпотензії та шоку. Наведено докази користі використання кверцетину та додаткового призначення еплеренону пацієнтам зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка для покращення довготермінового прогнозу. Дисертантом доведено ефективність планової «повної» реваскуляризації упродовж трьох місяців після перенесеного ІМ для зменшення ризику віддалених ускладнень. Здійснено детальний аналіз прихильності до медикаментозної терапії та її зв'язку з ризиком виникнення серцево-судинних подій, обґрунтовано необхідність моніторингу та забезпечення прихильності протягом найбільш небезпечного періоду – перших півроку після ІМ.

Шостий розділ присвячений встановленню додаткових факторів, які асоційовані з погіршенням прогнозу хворих на ІМ з поширенням на ПШ, зокрема, аналізу ролі віку, статі, наявності супутньої артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та тривалості анамнезу ішемічної хвороби серця. На підставі регресійного аналізу визначено фактори, пов'язані з високим ризиком ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на ІМ з поширенням на ПШ.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням, базуються на даних оригінального дослідження та обґрунтовані в тексті дисертації. Сформульовані рекомендації характеризуються практичною спрямованістю і також випливають із результатів власних досліджень.

Повнота викладених основних результатів дисертації в опублікованих працях. Усі сформульовані положення дисертаційної роботи висвітлені у 27 друкованих наукових роботах, з яких 24 статті у наукових фахових виданнях, дві – в закордонних журналах та три тези доповідей у матеріалах наукових форумів (дві – закордонних), отримано деклараційний патент України на корисну модель. Зміст автореферату цілком ідентичний основним положенням дисертації та оформлений згідно з існуючими вимогами Міністерства освіти і науки.

Зауваження щодо змісту дисертації. При рецензуванні дисертаційної роботи Лозової Т.А. принципових зауважень немає. На думку опонента, робота дещо перевантажена умовними скороченнями, а описання таблиць, аспекти обговорення одержаних результатів та формулювання висновків у розділах оригінального дослідження можна було б розширити. Утім, ці недоліки загалом усунуто в досить об'ємному розділі аналізу та обговорення отриманих результатів.

Для наукової дискусії до дисертанта пропонуються такі запитання:

1. Як часто і за якими механізмами може виникати ІМ правого шлуночка у пацієнтів з ІМ і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка?
2. Які особливості показників діастолічної функції ПШ у пацієнтів з поширенням ІМ на правий шлуночок, порівняно з відповідними показниками для лівого шлуночка?
3. Який механізм профілактики порушень атріовентрикулярної провідності при застосуванні кверцетину?
4. Чи впливає наявність ураження ПШ на підходи до вибору оптимального методу реваскуляризації?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Лозової Т.А. «Особливості перебігу, медикаментозного лікування та прогнозу інфаркту міокарда лівого шлуночка із залученням правого шлуночка» є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, в якій міститься вирішення актуальної науково-практичної проблеми кардіології – підвищення ефективності лікування хворих на інфаркт міокарда з поширенням на правий шлуночок шляхом визначення додаткових діагностичних маркерів, предикторів виникнення ускладнень, обґрунтування тактики лікування та моніторингу прихильності до медикаментозної терапії. Автором отримано нові наукові дані щодо найближчого та довготермінового прогнозу виживання хворих на ІМ з поширенням на ПШ. Одержані результати дозволяють удосконалити підходи до обстеження та надання допомоги пацієнтам з ІМ у гострому періоді хвороби і під час тривалого амбулаторного спостереження, визначення оптимального терміну реваскуляризації.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, ступенем обґрунтованості та значущості сформульованих наукових положень, висновків і рекомендацій, практичним значенням отриманих результатів, повнотою викладення в опублікованих працях дисертаційна робота Лозової Т.А. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567 стосовно докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри функціональної діагностики

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук, професор



О. Й. Жарінов

О. Й. Жарінов
20.11.19