

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», професора **Ташука Віктора Корнійовича** на дисертаційну роботу **Чернюка Сергія Володимировича** «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування», представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія

Актуальність дисертаційної роботи.

В сьогоденній кардіології міокардит залишається однією із найбільш складних нозологічних одиниць в аспекті діагностики, прогнозування клінічного перебігу та розробки ефективних способів лікування і реабілітації, а визначення етіології і подальша діагностика часто є складною проблемою в клінічній практиці, і тому покращення діагностики та пошук терапевтичних підходів у цієї серцевої патології викликає великий інтерес [Crişan S. et al., 2019].

Складність проблеми пов'язується з тим, що міокардит формує первинні і вторинні процеси, які обумовлюють запалення міокарда, вірусні інфекції, що є причиною міокардиту, мають різноманітне клінічне втілення зі значним впливом на показники захворюваності та смертності, розвиток гострої систолічної дисфункції та раптової серцевої смерті, а, в свою чергу, хронічний міокардит демонструє зв'язок з дилатаційною кардіоміопатією, що може потребувати трансплантацію серця, також міокардит в сьогоденній літературі пов'язується з однією з форм інфаркту міокарда з необструктивними коронарними артеріями (MINOCA), а отже має важливі наслідки для формування клініко-патогенетичних аспектів серцево-судинної патології [Gannon M.P. et al., 2019] і свідчить про необхідність впровадження нових досліджень.

Складність діагностики міокардиту також обумовлена різноманітністю клінічної симптоматики і відсутністю загально визнаних критеріїв діагностики захворювання, а остаточний клінічний діагноз нерідко встановлюється тільки при аутопсії. Не дивлячись на швидкий розвиток сучасних методик візуалізації міокарда, зокрема магнітно-резонансної томографії серця та позитронної емісійної томографії, навіть ці найсучасніші методи не мають 100% діагностичної точності для виявлення запальних змін міокарда, хоча ендоміокардіальна біопсія і залишається «золотим» стандартом, що в Україні впроваджена недостатньо, провідними зарубіжними спеціалістами з проблем міокардиту та кардіоміопатій ведуться дискусії щодо доцільності її застосування в рутинній клінічній практиці з огляду на можливі ускладнення і велику кількість хибнонегативних результатів, а оцінка гістологічних результатів є важливим кроком у досягненні точного діагнозу за використання імуногістохімічних критеріїв та впровадження таких неінвазивних діагностичних тестів, як магнітно-резонансна томографія серця [Crişan S. et al., 2019].

Іншою невирішеною проблемою сучасної кардіології є прогнозування клінічного перебігу міокардиту і можливого розвитку ускладнень, до яких відносяться порушення серцевого ритму і провідності, прогресування серцевої недостатності, тромбоемболії, трансформація захворювання в дилатаційну кардіоміопатію та ін. Дослідження діагностичної цінності неінвазивних маркерів міокардиту свідчить, що панель АНА демонструє найбільше значення для ідентифікації міокардиту з чутливістю 81,5%, а значення позитивних та негативних прогнозів - 75,0 та 60,5% відповідно [Vlagoва O. et al., 2019]. Актуальність цієї проблеми пов'язана насамперед з її суттєвим значенням для практичної кардіології, що може дозволити своєчасно скорегувати тактику ведення хворого за її індивідуалізації.

І, нарешті, найбільш складним питанням тактики ведення хворого з міокардитом є розробка адекватних схем патогенетичної терапії, оскільки донині єдиною рекомендованою стратегією ведення таких пацієнтів є застосування симптоматичної терапії серцевої недостатності. Слід відзначити, що не вистачає широкомасштабного багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження, яке було б присвячене застосуванню препаратів, котрі мають безпосередній вплив на запальний процес у хворих з міокардитом, а наявні

результати є суперечливими і здебільшого стосується досвіду окремих центрів і отримані на невеликій кількості пацієнтів. Оскільки розвиток міокардиту в більшості випадків обумовлений аутоіmunними механізмами, більшістю провідних вчених визнається, що найбільш перспективним підходом до патогенетичного лікування є застосування імуносупресивної та імуномодуючої терапії, зокрема використання глюкокортикоїдів.

Отже, проблема діагностики, прогнозування перебігу і розробки адекватних схем патогенетичної терапії у хворих з міокардитом є актуальною не тільки в Україні, але й в усьому світі, а завдяки потенційній еволюції гострого міокардиту запровадження нових параметрів, які можуть оптимізувати ранній відбір пацієнтів з великим ризиком еволюції до фіброзу міокарда та дилатаційної кардіоміопатії, а отже є потреба розвивати подальші дослідження [Crişan S. et al., 2019], чому власне і підпорядкована дисертаційна робота Сергія Володимировича Чернюка на тему «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування», метою якої було створення наукової концепції діагностики, побудови прогнозування системи перебігу і лікування таких хворих за визначення особливостей розвитку і прогресування запального пошкодження міокарда з порушенням його скоротливості та розвитку ремоделювання лівого шлуночка за серцевої недостатності, чому підпорядковано вирішення запропонованих дисертантом 9 задач з визначенням в процесі динамічного спостереження структурно-функціонального стану серця, іmunного статусу, аритмогенезу, дослідженням запальних і фібротичних змін, запровадження магнітно-резонансної томографії серця, в умовах оцінки клініко-лабораторних та інструментальних показників запровадження діагностичних критеріїв гострого міокардиту, розширення можливостей терапевтичних втручань за тривалого – півроку спостереження з оцінкою ефекту глюкокортикоїдів в тому числі в профілактиці розвитку серцевої недостатності за оцінки впливів у пацієнтів з гострим міокардитом та зниженням фракції викиду, побудовою прогностичних моделей за дискримінантного аналізу, багатофакторного регресійного аналізу та раннього прогнозування систолічної дисфункції, серцевої недостатності, аритмії за міокардиту, залежно функціональних класів серцевої недостатності в розподілі хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії із

запропонуванням до використання вивчаємих лабораторних та інструментальних показників.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автор запроваджує важливість тривалої персистенції серцевої недостатності в умовах розвитку систолічної дисфункції, аритмії за гострого міокардиту і в диференціації хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії із розглядом комплексу факторів зниження скоротливої здатності лівого шлуночка та формування аритмічного варіанту перебігу міокардиту за шлуночкових порушень ритму, що дозволило оптимізувати прогнозування клінічного перебігу міокардиту з теоретичним обґрунтуванням запровадження імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами з визначенням предикторів її ефективності та оцінкою її впливів на скоротливу здатність лівого шлуночка, а отже – перебіг/персистенцію серцевої недостатності і розвиток серцево-судинних подій у хворих з міокардитом впродовж тривалого 24-місячного терміну спостереження з обґрунтуванням комплексу діагностичних і диференційно-діагностичних критеріїв для гострого та хронічного міокардиту, в тому числі зі зниженою фракцією викиду, і дилатаційної кардіоміопатії із реалізацією патогенетично-обґрунтованих лікувальних підходів

Практичне значення одержаних результатів.

Впровадження клініко-патогенетичних підходів до запровадженої автором моделі тривалої персистенції серцевої недостатності втілено в розробку прогностичних моделей, що можуть бути рекомендовані до використання в клінічній практиці для додаткової діагностичної тактики за гострого міокардиту, в тому числі визначені – кількість шлуночкової екстрасистоїї, шлуночкової тахікардії, систолічної деформації лівого шлуночка, запальних змін міокарда залежно кількості сегментів, що втягнуті в процес, антитіл до кардіального міозину, реакції бласттрансформації лімфоцитів, тощо, з прогнозуванням розвитку і перебігу серцевої недостатності, формуванням і впливом на систолічну дисфункцію серця, шлуночкові порушення ритму з прогнозуванням ефективності терапії глюкокортикоїдами у хворих на міокардит, що

підтверджено результатами патентної діяльності автора – за результатами дисертаційної роботи отримано 2 патенти України на корисну модель, які присвячені діагностиці і диференційній діагностиці міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії, і 1 патент України на винахід, що обґрунтовує прогнозування персистенції серцевої недостатності у хворих на міокардит, запроваджені в практичній діяльності граничні показники лабораторних та інструментальних досліджень, що можуть бути рекомендовані з метою діагностики та диференційної діагностики міокардиту і дилатаційної кардіоміопатії в умовах запровадження нових технологій розподілу цих діагнозів.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертант С.В.Чернюк є відповідальним виконавцем 2-х планових наукових тем відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в рамках яких і була виконана дисертаційна робота, – «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом» (№ держреєстрації: 0115U003368, виконання 2014-2017 рр.) і «Провести аналіз біомаркерів міокардиту та встановити предиктори його трансформації в дилатаційну кардіоміопатію» (№ держреєстрації: 0118U003026, виконання 2018-2020 рр.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація С.В.Чернюка виконана на високому науково-практичному рівні завдяки використанню сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження та поглибленому статистичному аналізу отриманих даних. Автором проведено якісний відбір хворих у дослідження на основі критеріїв включення та критеріїв виключення, в цьому аспекті слід відзначити використання коронарографії та комп'ютерної томографії коронарних судин для виключення діагнозу ІХС в сумнівних випадках.

Обсяг досліджень і об'єм вибірки, що включав 306 хворих із міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, був цілком достатнім для досягнення поставленої мети і виконання завдань, що ставились перед дослідженням.

Використання сучасних інструментальних методів, таких як ехокардіографія, спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія серця, а також дослідження вмісту прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл забезпечило високий методологічний рівень наукової роботи.

Особливо цінним стало тривале динамічне спостереження за хворими впродовж 24-х місяців, що дозволило на основі використання поглиблених методів статистичного аналізу (ROC-аналізу, багатофакторного регресійного, дискримінантного аналізів) виявити предиктори несприятливого перебігу міокардиту та оцінити ефективність глюкокортикоїдної терапії.

Обсяг і структура роботи.

Обсяг дисертаційної роботи та її структура є цілком обґрунтованими і достатніми для досягнення поставленої мети і реалізації задач. Дисертація викладена в традиційному плані на 391 сторінках машинописного тексту в класичній побудові її структури, що складається із анотації, вступу (13 стор.), огляду літератури (44 стор.), опису матеріалів і методів дослідження (19 стор.), чотирьох розділів результатів власних досліджень і представлення отриманих результатів (183 стор.), підсумовуючого аналізу і узагальнення отриманих результатів (40 стор.), реалізації концепту дослідження у вигляді висновків і практичних рекомендацій (7 стор.) та переліку використаних джерел (39 стор.) із 347 найменувань, з яких 41 – кирилицею та 306 – латиницею, додатків.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації.

Вступ дисертації приисвячено обґрунтуванню актуальності і вибору напрямку дослідження, автором чітко визначено мету і сформульовано завдання дослідження, показано зв'язок дисертаційного дослідження із двома плановими науково-дослідними роботами відділу некоронарних хвороб серця та

ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в яких автор є відповідальним виконавцем теми, визначено особистий внесок здобувача, наукову новизну і практичне значення дисертаційної роботи.

У вступі містяться відомості щодо впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я, наведені дані про патентування отриманих результатів і представлено апробацію на Національних конгресах і конференціях, в тому числі на Європейському конгресі кардіологів 2017 року в Барселоні.

Перший розділ дисертаційної роботи С.В.Чернюка присвячений детальному огляду літературних джерел, що має водночас аналітичний і критичний характер. На основі поглибленого аналізу літературних даних автором обґрунтовано актуальність досліджуваної проблеми та зроблено акцент на недостатній кількості досліджень, присвячених діагностиці, прогнозуванню перебігу та пошуку нових підходів до патогенетичного лікування хворих з міокардитом. Зокрема, детально описано роль сучасних неінвазивних методик візуалізації та характеристики тканини міокарда у пацієнтів з міокардитом та зроблено акцент на необхідності комплексного підходу до вирішення питань, що стосуються діагностики міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії, в тому числі за використання таких сучасних підходів, як двовимірна ехокардіографія та спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія. Дисертантом ретельно проаналізовано сучасні підходи і результати наявних клінічних досліджень, що стосуються застосування тих чи інших методів патогенетичного лікування і відмічено їх недостатню кількість, невеликий об'єм вибірки і контраверсійність отриманих результатів. В огляді літератури авторові вдалося повністю обґрунтувати необхідність проведення подальших досліджень, що мають бути спрямовані на удосконалення діагностики і лікування міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і, таким чином, довести актуальність проблеми, вирішенню якої присвячена його дисертаційна робота.

Другий розділ дисертації стосується формування чіткого розподілу груп досліджуваних хворих, критеріїв включення в дослідження та критеріїв виключення, наведена детальна характеристика контингенту досліджуваних хворих, їх клінічного стану та адекватності обраних методів досліджень у відповідності до поставлених задач. Слід відзначити широкий спектр сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, серед яких особливою

інформативністю, новизною і практичною цінністю відзначаються спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія серця та комплексне імунологічне дослідження, що включало і кардіоспецифічні імунологічні маркери, зокрема антитіла до кардіального міозину та бета-адренорецептора. Схвального відгуку заслуговує застосування поглибленого статистичного аналізу із використанням не тільки порівняльного аналізу на основі критерію Стюдента і парного кореляційного аналізу, а більш складних методів статистичної обробки результатів, таких як регресійний і дискримінантний аналіз, ROC-аналіз, що і дозволило авторові встановити предиктори та розробити математичні моделі.

В третьому розділі «Аналіз динамічних змін імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з гострим міокардитом» представлено результати динамічного спостереження за хворими з гострим міокардитом зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. В цьому розділі досліджено вплив імунопатологічних і аутоімунних реакцій на структурно-функціональний стан серця в різні терміни від клінічного дебюту міокардиту. На основі вивчення діагностичної точності клінічних, лабораторних та інструментальних показників автором було встановлено найбільш інформативні показники, що можуть бути використані, як діагностичні критерії гострого міокардиту зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка – в тому числі зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, появою шлуночкової екстрасистолії і коротких ділянок шлуночкової тахікардії, повздожної систолічної деформації лівого шлуночка, кількості сегментів із запальними змінами, вмісту антитіл до кардіального міозину, активності реакції бласттрансформації лімфоцитів тощо.

Четвертий розділ дисертаційної роботи «Оцінка ефективності використання імуномодифікуючої терапії у хворих з гострим міокардитом» присвячено дослідженню ефективності і безпеки застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду. Автором було встановлено позитивний вплив глюкокортикоїдів, що характеризувався вдвічі меншим об'ємом запального ураження, більш швидким поліпшенням скоротливої здатності і зменшенням кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка та покращенням показників глобальної систолічної деформації лівого шлуночка за даними спекл-трекінг

ехокардіографії у порівнянні із хворими, які приймали тільки стандартну терапію серцевої недостатності. З іншого боку було показано, що призначення глюкокортикоїдів асоціюється з розвитком типових для цієї групи препаратів побічних ефектів і не має достовірного впливу на розвиток серцево-судинних подій за 24 місяці спостереження.

У п'ятому розділі «Результати дослідження прогностичної цінності імунологічних біомаркерів і структурно-функціональних показників у хворих з міокардитом», одному з найбільш важливих в дисертаційній роботі, проведено наукове обґрунтування предикторів серцевої недостатності, персистуючого зниження фракції викиду, пароксизмів шлуночкової тахікардії та серцево-судинних подій у хворих з гострим міокардитом та розроблено математичні моделі, за допомогою яких вже в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання можливим є прогнозування ускладнень через 12 місяців спостереження. Так само розроблено математичну модель, засновану на результатах комплексного імунологічного обстеження, що характеризується високою чутливістю (76,2%) та специфічністю (79,4%), за допомогою якої вже в 1-й місяць від початку захворювання можна прогнозувати ефективність призначення глюкокортикоїдної терапії щодо наявності збереженої фракції викиду через 6 місяців її застосування. Все це стало можливим завдяки динамічному спостереженню за хворими і використанню поглиблених методів статистичного аналізу (регресійного, дискримінантного та ROC-аналізу).

Шостий розділ «Результати дослідження імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією» присвячено порівняльному аналізу імунного статусу і структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. З моменту публікації пропозицій Y.Pinto та робочої групи ESC щодо захворювань міокарда та перикарда (2013) до перегляду визначення дилатаційної кардіоміопатії, гіпокінетичної недилатованої кардіоміопатії та її наслідків для клінічної практики глава 6 представляє собою суттєвий внесок в розподіл цих патологій. Автором виділено граничні значення лабораторних і інструментальних показників, що можуть бути інформативними при диференційній діагностиці цих захворювань. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу дисертанту вдалося виявити фактори, що чинять безпосередній вплив на наявність серцевої недостатності III

або IV функціонального класу та присутність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії в цих групах хворих.

Далі автором проведено комплексний аналіз і узагальнення отриманих результатів, в якому обговорено отримані дані, їх співставність з подібними дослідженнями, проведеними здебільшого за кордоном. Виділено головні здобутки наукової роботи, що лягли в основу наукової новизни, висновків і практичних рекомендацій.

Висновки сформульовані чітко, логічно і послідовно та конкретизують найбільш значущі результати, повністю відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Практичні рекомендації ґрунтуються на запатентованих автором способах діагностики і прогнозування перебігу міокардиту та можуть бути використані в лікувально-діагностичному процесі стаціонарних і поліклінічних відділень кардіологічного і терапевтичного профілю.

Повнота викладення результатів дисертаційної роботи в опублікованих наукових працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць – 23 статті в спеціалізованих фахових наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, публікація в яких зараховується, як основна за темою дисертації, зокрема 4 статті в журналах, що індексуються в міжнародній наукометричній базі Web of Science, 4 тез та 1 патент України на винахід, присвячений прогнозуванню серцевої недостатності у хворих з міокардитом. Крім цього, автором отримано 2 патенти України на корисну модель, що присвячені діагностиці і диференційній діагностиці міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.

Дисертаційна робота виконана особисто автором. Матеріали та висновки кандидатської дисертації при написанні докторської дисертації не використовувались. Результати досліджень, що представлені в авторефераті, повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Отримані автором наукові результати доповідались та були обговорені на 13-ти міжнародних та Національних конгресах і наукових конференціях, у тому числі на конгресі Європейського товариства кардіологів (Барселона, 2017р.).

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

За аналізу дисертаційної роботи С.В.Чернюка визначені окремі стилістичні і граматичні помилки, що не заважають позитивно оцінювати зміст роботи і не несуть в собі принципових недоліків, слід зауважити доцільність зазначити в деяких рисунках розбіжності між групами, про що однак вказано в тексті, та внести в декількох таблицях одиниці вимірювання, що також зазначено в тексті дисертаційного дослідження.

Дискусійні питання.

Актуальність проблеми, що вивчена автором, обумовлює необхідність задати декілька уточнюючих запитань:

1. Чи може бути доцільним використання глюкокортикоїдної терапії хворим з міокардитом протягом більш, ніж 6-ти місяців і в яких випадках?
2. В чому недоліки сучасних протоколів діагностики і лікування міокардитів і що із Ваших результатів можна було б до них включити?
3. Хотілося б висловити побажання, що стосується подальшого спостереження за групою хворих з міокардитом на предмет можливої трансформації захворювання в дилатаційну кардіоміопатію з метою виявлення передикторів такого сценарію перебігу захворювання.

Поставлені запитання не зменшують наукову цінність дисертаційної роботи С.В.Чернюка і представлені в дискусійному плані.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційної роботи Чернюка Сергія Володимировича можуть бути використані в практичній роботі терапевтичних та кардіологічних стаціонарних відділень і поліклініках, а також в науково-педагогічному процесі на кафедрах терапевтичного і кардіологічного профілю.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю отриманих результатів дисертаційна робота Чернюка Сергія Володимировича на тему: «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», Заслужений лікар України, д.мед.н., професор



В.К. Ташук

Підпис д.мед.н., професора В.К. Ташука підтверджую.
Начальник відділу кадрів Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»



Т.О.Леонтій