

ВІДГУК

офіційного опонента, д.м.н., професора Лизогуба Віктора Григоровича на дисертаційну роботу Чернюка Сергія Володимировича «МІОКАРДИТ: РОЗРОБКА І УДОСКОНАЛЕННЯ КРИТЕРІЇВ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ», представлену до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність дослідження. Некоронарні хвороби міокарда займають одне з провідних місць в загальній структурі серцево-судинної патології після ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби, при цьому серед осіб молодого працездатного віку і професійних спортсменів запальні ураження міокарду, за даними зарубіжних дослідників, є основною причиною нез'ясованої кардіальної смерті. Міокардит та дилатаційна кардіоміопатія серед некоронарних хвороб міокарда посідають особливе місце, оскільки є найпоширенішими і при цьому нерідко відзначаються тяжким непередбачуваним перебігом, швидкопрогресуючою серцевою недостатністю, розвитком тяжких порушень серцевого ритму і провідності.

Не дивлячись на стрімкий розвиток можливостей сучасних інструментальних методів ультразвукової діагностики і методик візуалізації тканин міокарду, донині проблеми визначення оптимальних способів діагностики, диференційної діагностики, прогнозування перебігу і тактики лікування хворих з міокардитом залишаються надзвичайно актуальними. Слід також відзначити недостатню кількість досліджень, присвячених вивченню закономірностей перебігу полрушень ритму і провідності у хворих з міокардитом, оскільки в структурі аритмій у хворих з запальними ураженнями міокарда і кардіоміопатіями переважають шлуночкові порушення ритму, котрі навіть у клінічно стабільних пацієнтів можуть обумовлювати життєвоzagрозливі стани, що потребують проведення реанімаційних заходів.

Однак найбільш складною проблемою ведення хворих з міокардитом є питання призначення специфічної протизапальної терапії, що має непосредний вплив на патогенез захворювання і сприяє зниженню активності запального процесу в міокарді. Ця проблема є донині невирішеною, оскільки на сьогоднішній день результати досліджень, проведених в цьому напрямку, є суперечливими або не мають достатньої інформативності і всі наявні рекомендації мають статус тільки думки експертів.

Таким чином, дисертаційна робота С.В. Чернюка, що присвячена обґрунтуванню критеріїв діагностики, прогнозуванню перебігу і удосконаленню принципів лікування хворих з міокардитом, є актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору.

Мета роботи - наукове обґрунтування нових підходів до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з міокардитом на основі вивчення особливостей розвитку і прогресування запального ураження серця, порушення скоротливої функції і ремоделювання лівого шлуночка та перебігу серцевої недостатності.

Наукова новизна. На базі комплексного порівняльного аналізу із використанням широкого спектру методів статистичного аналізу автором було поглиблено уявлення про патогенетичні механізми розвитку і прогресування серцевої недостатності, порушення скоротливої функції серця та розвитку порушень серцевого ритму у хворих з міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією. Проведено наукове обґрунтування використання спекл-трекінг ехокардіографічних показників та даних МРТ серця для діагностики і диференційної діагностики міокардиту і дилатаційної кардіоміопатії. Доведено, що призначення глюкокортикоїдної терапії хворим з міокардитом може бути доцільним з метою зменшення об'єму запального ураження лівого шлуночка, покращення його скоротливої здатності та зменшення кінцево-діастолічного об'єму.

Практичне значення. Дисертанотом доведено, що діагностика міокардиту має базуватися на застосуванні комплексного підходу із

використанням сучасних імунологічних методів дослідження, ехокардіографії, холтеровського моніторингу ЕКГ та магнітно-резонансної томографії серця. Встановлено перелік лабораторних та інструментальних показників, що мають враховуватися до призначення імуносупресивної терапії хворим з міокардитом. Розроблено критерії діагностики і диференційної діагностики гострого та хронічного міокардиту і дилатаційної кардіоміопатії. Запатентовано спосіб прогнозування тривалого збереження серцевої недостатності у хворих з гострим міокардитом, що може бути використаний в клінічній практиці для своєчасної корекції тактики ведення хворих.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи. Дисертація виконана на високому науковому та сучасному методичному рівні. Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, їх достовірність забезпечена значним обсягом дослідження за рахунок власних спостережень. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів не викликає сумнівів завдяки якісному відбору об'єктів досліджень, використанню сучасних адекватних методів досліджень, достатньому обсягу досліджень, наявності контрольної групи здорових осіб. Дисертація виконана на основі аналізу результатів обстежень 306 пацієнтів із міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією, які проходили курс лікування в «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України в 2014 – 2019-му році.

Використання сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження забезпечило комплексний підхід у вирішенні поставлених в роботі завдань, а використані дисертантом методи статистичного аналізу (порівняльний і кореляційний аналіз, визначення точного критерію Фішера і критерію X^2 Пірсона, регресійний, дискримінантний аналіз, ROC-криві) відповідають меті та завданням дослідження. Їх використання дозволило виявити нові взаємозв'язки між досліджуваними показниками імунного статусу, функціонального стану серця та наявністю фібротичних змін на МРТ, а також встановити їх значущість для диференційної діагностики та

прогнозування перебігу запального процесу в міокарді, розвитку шлуночкових порушень ритму і серцевої недостатності, адекватно оцінити ефективність глюкокортикоїдної терапії та обґрунтувати висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота С.В. Чернюка побудована в традиційному плані і викладена на 391 сторінці машинописного тексту, складається із анотацій українською та англійською мовами (10 сторінок), вступу (13 сторінок), огляду літератури (44 сторінки), розділу, де описано матеріал і методи дослідження (19 сторінок), чотирьох розділів власних досліджень (183 сторінки), аналізу та узагальнення результатів дослідження (40 сторінок), висновків (5 сторінок), практичних рекомендацій (3 сторінки), переліку використаних джерел із 347 найменувань, з них 41 кирилицею та 306 латиницею (39 сторінок), додатків. Структура і обсяг дисертаційної роботи Чернюка С.В. є достатніми для викладення основних положень, досягнення мети і виконання поставлених завдань.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації.

У вступі дисертантом доводиться актуальність проведення досліджень імунного стаусу і структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом з метою розробки діагностичних критеріїв захворювання та поліпшення диференційної діагностики запальних уражень міокарду. Обґрунтовується необхідність проведення досліджень, присвячених застосуванню протизапальної та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом.

Відповідно до поставленої мети формулюються завдання дослідження. Автором показано зв'язок його дисертаційної роботи з науковою тематикою відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України. Наводяться дані щодо широкого впровадження результатів дослідження в лікувально-діагностичний процес кардіологічних і терапевтичних лікарень різних міст України та в науково-

педагогічний процес на кафедрах вищих медичних навчальних закладів, про що є відповідні акти впровадження.

Огляд літературних джерел, що представлений в 1-му розділі, присвячено глибокому аналізу проблеми міокардиту з детальним описанням патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування запального ураження міокарду та його ускладнень. Багато уваги автором приділено описанню сучасних методів лабораторної та інструментальної діагностики міокардиту і цілком справедливо зроблено акцент на необхідності комплексного підходу із урахуванням анамнезу захворювання, клінічної симптоматики та даних об'єктивних методів досліджень при встановленні діагнозу «міокардит». Також дисертантом ретельно проаналізовано результати основних досліджень, що були присвячені застосуванню протизапальних та імуномодулюючих агентів у хворих з міокардитом і зроблено заключення, що найбільш перспективним підходом патогенетичного лікування міокардиту є застосування глюкокортикоїдів.

Другий розділ дисертації присвячено опису досліджуваних груп та клінічній характеристиці хворих, які увійшли в дослідження, режиму застосування глюкокортикоїдної (ГК) терапії. Позитивної оцінки заслуговує використання диференційованого підходу до формування досліджуваних груп пацієнтів на основі критеріїв включення та критеріїв виключення, а також застосування глюкокортикоїдів в перерахунку на масу тіла хворого, що забезпечує індивідуалізований підхід. Цінним є також і тривале динамічне спостереження (протягом 2-х років) хворих, що дало змогу оцінити частоту виникнення серцево-судинних подій та віддалені наслідки і побічні ефекти застосування ГК-терапії.

Саме тривале динамічне спостереження і застосування таких методів статистичного аналізу як регресійний, дискримінантний та ROC-аналіз дозволило встановити предиктори несприятливого перебігу міокардиту та розробити математичні моделі для прогнозування тяжкого перебігу захворювання. Серед методів дослідження слід відзначити кардіоспецифічні

імунологічні дослідження із визначенням вмісту кардіоспецифічних антитіл до бета1-адренорецептора та кардіального міозину, рівнів прозапальних цитокінів та такі інструментальні методи діагностики як ехокардіографія зі спел-трекінг методикою і магнітно-резонансна томографія серця з підрахунком кількості уражених сегментів лівого шлуночка.

Третій розділ дисертації С.В. Чернюка стосується вивчення динамічних змін показників імунного статусу, результатів ехокардіографії, добового моніторингу ЕКГ і магнітно-резонансної томографії серця у хворих з гострим міокардитом і виявленню діагностичних критеріїв міокардиту зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Четвертий розділ мав на меті проаналізувати ефективність глюкокортикоїдної терапії, що додавалась додатково до стандартної терапії серцевої недостатності у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ та оцінити частоту побічних явищ. Автором зроблено висновок, що застосування глюкокортикоїдів має позитивний вплив на зменшення об'єму запального ураження лівого шлуночка а даними МРТ серця та супроводжується більш швидким поліпшенням скоротливої здатності ЛШ і зменшенням його кінцево-діастолічного об'єму. Одник використання цієї групи препаратів не виявило суттєвого впливу на частоту розвитку серцево-судинних подій за 24-місячний термін спостереження і асоціювалось з наявністю типових побічних ефектів.

П'ятий розділ автор присвятив виявленню предикторів серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму та серцево-судинних подій у хворих з гострим міокардитом. Згідно отриманих даних, такими предикторами слугували: значний об'єм запального і фібротичного ураження, значне зниження фракції викиду та збільшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ в перший місяць від клінічного дебюту міокардиту.

В шостому розділі дисертанотом було обгрунтовано комплекс диференційно-діагностичних ознак для хронічного міокардиту і дилатаційної кардіоміопатії, що може мати суттєве практичне значення для вибору

адекватної тактики ведення цих пацієнтів. Також було встановлено фактори, що мають вплив на наявність серцевої недостатності і нестійкої шлуночкової тахікардії у цих хворих.

При проведенні аналізу і узагальнення отриманих результатів автором виділено основні наукові здобутки дисертаційної роботи і проведено їх співставлення з результатами інших досліджень.

Висновки викладені чітко і послідовно конкретизують отримані результати, відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи. Практичні рекомендації містять конкретні значення лабораторних та інструментальних показників та конкретні математичні моделі, що можуть бути застосовані в клінічній практиці терапевтичних і кардіологічних відділень для оптимізації тактики ведення хворих з міокардитом.

Дискусійні запитання. Велика наукова і практична значимість проблеми, розробці якої присвячена дисертаційна робота С.В. Чернюка, потребує вислухати думку автора щодо деяких дискусійних питань.

1. Чи можливим є застосування глюкокортикоїдної терапії у хворих з хронічним міокардитом, або показанням є наявність тільки гострого запального процесу?

2. Як відомо застосування глюкокортикоїдів супроводжується пригніченням імунологічної реактивності організму та імуносупресивним ефектом. Чи не може це обумовити активацію реплікації вірусів в міокарді і поглиблення запального ураження кардіоміоцитів?

3. Які патогенетичні механізми лежать в основі порушення скоротливої здатності серця у хворих з міокардитом і чи є дані щодо ефективності метаболічної терапії у цих хворих?

Поставлені запитання не зменшують наукової і практичної цінності роботи, що може бути оцінена цілком позитивно.

Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи. Автором опубліковано 28 наукових праць, що розкривають наукову сутність дисертаційної роботи, серед них 23 статті в спеціалізованих фахових

наукових виданнях, котрі входять до міжнародних наукометричних баз і публікація в яких зараховується як основна за темою дисертації (з них 9 одноосібно), 4 тез і один патент України на винахід.

Автореферат, повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

Дисертація виконана автором особисто в повному обсязі. Результати, публікації і доповіді, наукові та практичні здобутки і висновки кандидатської дисертації при написанні докторської дисертації автором не використовувались.

Результати дисертаційної роботи доповідались на 13 наукових форумах, в тому числі на Національних конгресах кардіологів України і Європейському конгресі кардіологів.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертація Чернюка Сергія Володимировича «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування» 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 медичних наук, а її автор заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія».

Офіційний опонент:
завідувач кафедри внутрішньої
медицини № 4 Національного
медичного університету імені
О.О. Богомольця МОЗ України
д.м.н., професор



ЗАВІДУЮЧЫЙ
КАФЕДРИ ВНУТРІШНЬОЇ
МЕДИЦИНИ № 4
НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
Лизогуб В.Г.
11
2019

Лизогуб В.Г.