

Відгук

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини 3 Державного закладу «Дніпропетровська державна медична академія Міністерства охорони здоров'я України» д.м.н., професора **Ханюкова Олексія Олександровича** 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 дисертації

Однією з найбільш актуальних проблем терапевтичної кардіології було і залишається ведення хворих з міокардитом та кардіоміопатіями. Це обумовлено не тільки різноманітною клінічною симптоматикою і непередбачуваним перебігом, але і відсутністю валідизованих підходів до етіотропного і патогенетичного лікування цих захворювань, оскільки на сьогоднішній день для більшості некоронарних захворювань серця не існує відповідних рекомендацій та алгоритмів з діагностики і лікування.

В 2013 році Робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів було видано положення, що стосуються сучасних уявлень про етіологію, патогенез і ведення хворих з міокардитом, однак по-перше, ці положення не мають статус рекомендацій; по-друге, спираються на діагностику міокардиту за допомогою ендоміокардіальної біопсії, проведення якої є далеко не завжди доцільним в клінічній практиці; а по-третє, викликали не малу кількість дискусій і зауважень серед провідних вчених, які займаються проблемою міокардиту та кардіоміопатій. Крім цього, в згаданому документі визнається актуальність і нагальна необхідність проведення подальших досліджень, що присвячені пошуку критеріїв діагностики, удосконаленню прогнозування клінічного перебігу та розробки ефективних схем лікування міокардиту.

Слід також зауважити, що наявні на сьогоднішній день результати досліджень, присвячені проблемі міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії, ґрунтуються здебільшого на досвіді лише одного певного центру і включають, як правило, невелику кількість хворих, причому нерідко отримані дані є статистично незначимими або суперечливими. Тому необхідність подальших

досліджень проблеми міокардиту не тільки в Україні, але й в усьому світі, не викликає сумнівів і дисертаційна робота С.В. Чернюка, що присвячена удосконаленню діагностики, прогнозуванню перебігу і оптимізації підходів до лікування міокардиту є, безумовно, актуальною.

Метою дисертаційної роботи стало 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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

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

Наукова новизна дослідження

Наукова новизна полягає у розширенні уявлень про патогенетичні механізми, що обумовлюють прогресування серцевої недостатності, порушення скоротливої здатності серця та розвиток шлуночкових порушень ритму у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.

Одним із головних наукових здобутків є наукове обґрунтування граничних значень показників, на основі яких можливим є раннє прогнозування розвитку серцево-судинних подій та несприятливого перебігу міокардиту.

Автором досліджено вплив застосування глюкокортикоїдної терапії на клінічний перебіг міокардиту та встановлено предиктори її ефективності щодо покращення скоротливої здатності серця.

Поглиблено уявлення про патогенез систолічної дисфункції серця та розвиток шлуночкових порушень ритму у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією і встановлено комплекс диференційно-діагностичних ознак цих захворювань.

Практичне значення дисертаційної роботи

За результати досліджень встановлено діагностичні критерії гострого міокардиту, що можуть бути використані в клінічній практиці.

Створено математичні моделі як можуть використовуватися для раннього прогнозування персистенції серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму і серцево-судинних подій у хворих з міокардитом.

Автором отримано 2 патенти України на корисну модель, що присвячені диференційній діагностиці хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і патент України на винахід, на основі якого створена прогностична модель для раннього прогнозування персистенції серцевої недостатності у хворих з міокардитом.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи

Проведено статистичну обробку результатів лабораторних та інструментальних досліджень 306 хворих із міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією, які перебували на стаціонарному лікуванні і амбулаторному спостереженні в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2014 по 2019 роки.

Дисертантом було розділено досліджуваних пацієнтів на 4 групи: 1-шу групу склали 90 хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), 2-гу групу – 55 хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ, до 3-ї групи увійшло 110 хворих з хронічним міокардитом, до 4-ї групи – 51 хворий з дилатаційною кардіоміопатією. Перша група пацієнтів знаходилась під динамічним спостереженням протягом 24 місяців і була розділена на групи 1А – хворі, які отримували лише стандартну терапію СН та групу 1Б – хворі, котрі додатково отримували глюкокортикоїди (метилпреднізолон в дозі 0,25 мг/кг на добу).

Автором проведено якісний відбір контингенту досліджуваних хворих: в дослідження не входили хворі з супутніми хронічними захворюваннями, які б могли вплинути на клінічну симптоматику та лабораторні параметри (значні порушення функції нирок, печінки, щитовидної залози, з наявністю гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, клапанної патології, запальних процесів будь-якої етіології та локалізації), а також хворі, які знаходилися на імуносупресивній та імуномодулюючій терапії до включення в дослідження.

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, їх достовірність забезпечена значним обсягом дослідження за рахунок власних спостережень. Чисельність вибірки в 306 пацієнтів є цілком достатньою для досягнення мети і вирішення поставлених в роботі завдань. Автор приділяє серйозну увагу формуванню досліджуваних груп за діагнозами захворювань і віком, що, в решті решт, забезпечує репрезентативність та можливість порівняльного аналізу отриманих даних із застосуванням сучасних адекватних математичних методів.

Використання сучасних інформативних імунологічних та інструментальних методів дослідження (ехокардіографія зі спекл-трекінг методикою, добове моніторування ЕКГ і магнітно-резонансна томографія серця) із застосуванням комплексного діагностичного підходу забезпечило досягнення мети і вирішення поставлених завдань.

Особливо цінним є застосування автором сучасних поглиблених методів статистичної обробки результатів, зокрема багатофакторного регресійного, дискримінантного та ROC-аналізу, що дозволило встановити конкретні діагностичні критерії та прогностичні маркери, розробити математичні моделі і довести вплив імунопатологічних реакцій на порушення структурно-функціонального стану серця, оцінити ефективність лікування та встановити предиктори серцево-судинних подій і, врешті решт, дало можливість сформулювати наукову новизну, висновки і практичне значення дисертаційної роботи.

Структура і обсяг роботи

Дисертаційна робота викладена на 391 сторінці машинописного тексту, структурно побудована в традиційному плані і складається з анотації, вступу (13 сторінок), розділу, присвяченому огляду літератури (44 сторінки), розділу з організації та опису матеріалів і методів дослідження (19 сторінок), чотирьох розділів з результатами власних досліджень (183 сторінки), аналізу та узагальнення результатів дослідження (40 сторінок), висновків, практичних рекомендацій, 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 та її завершеності

У вступі дисертантом розкрито актуальність і своєчасність дослідження, проведено посилання на сучасні найбільш авторитетні літературні джерела, переконливо доведено недостатню вивченість проблеми міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і необхідність проведення подальших досліджень.

Мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів сформульовані чітко і в повній мірі відображають сутність дисертаційної роботи. Показано зв'язок дисертації з плановими науково-дослідними роботами ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в рамках яких вона виконувалася, і в яких автор був відповідальним виконавцем. Відображено особистий внесок Чернюка С.В. в обґрунтуванні актуальності і формуванні дизайну дослідження, проведенні патентно-інформативного пошуку, плануванні теми дисертаційної роботи, зборі первинних матеріалів і статистичній обробці даних, формулюванні висновків і практичних рекомендацій, підготовці статей і тез до друку та доповідей на національних конгресах і науково-практичних конференціях, поданні заявок на патенти за матеріалами дисертаційної роботи.

Викладений в 1-му розділі огляд літератури, присвячено актуальним питанням поширеності, клінічної симптоматики, лабораторної та інструментальної діагностики, прогнозування перебігу і обґрунтування сучасних підходів до патогенетичної терапії міокардиту. Велику увагу автор цілком обґрунтовано приділяє описанню механізмів патогенезу міокардиту та ДКМП, розглядаючи ці захворювання, як різні стадії одного патологічного процесу в міокарді.

В огляді літератури детально наведено сучасні дані щодо можливостей різних діагностичних методик, їх чутливості і специфічності для встановлення діагнозу міокардит, зроблено акцент на важливості і високій інформативності застосування магнітно-резонансної томографії у хворих з міокардитом. Детально розглянуто сучасний стан проблеми патогенетично обґрунтованого лікування хворих з міокардитом, зроблено акцент на недовідній кількості досліджень, проведених в цьому напрямку. Ґрунтовний аналіз літературних джерел дозволив дисертантові виділити найбільш актуальні і недостатньо вивчені питання, які чітко сформульовані у заключній частині огляду літератури і знайшли відображення в основних ідеях дисертаційної роботи.

В розділі 2, присвяченому матеріалам та методам дослідження, проведено клінічну характеристику 306 пацієнтів, 90 з яких було обстежено в динаміці дворічного спостереження.

Докладно описано методики дослідження, включаючи імунологічні біомаркери, серед яких слід особливо відмітити прозапальні і протизапальних цитокіни (інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-10 та ін.), антитіла до кардіального міозину і бета-адренорецептора, Toll-like рецептори. Дисертантом детально описані фізичні і клінічні основи використання сучасних методик ультразвукової візуалізації серця – ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії, найбільшу увагу приділено магнітно-резонансній томографії серця.

Необхідно відзначити, що об'єм вибірки і використані методи досліджень є адекватними для вирішення поставлених в дисертаційній роботі завдань.

Розділ 3 присвячений результатам досліджень у хворих на гострий міокардит де співставляються дані імунологічних та функціональних досліджень серця, приведений різноплановий кореляційний, а потім статистичний аналіз результатів.

Розділ має 3 підрозділи і ілюстрований великою кількістю таблиць та рисунків. В цьому розділі автором представлено результати динамічного спостереження за хворими з гострим міокардитом зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. В кінці розділу проведено обґрунтування комплексу діагностичних критеріїв міокардиту

Розділ 4 присвячений лікуванню гострого міокардиту, де показано, що додавання глюкокортикоїдної терапії до стандартної схеми лікування серцевої недостатності може бути доцільним для пригнічення запалення шляхом зниження рівнів прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних антитіл, а також для покращення структурно-функціонального стану серця – його скоротливої здатності і зменшення кінцево-діастолічного об'єму. Все це підтвержується статистичною обробкою та кореляційним аналізом показників в динаміці захворювання. В той же час автор констатує, що призначення глюкокортикоїдної терапії не має достовірного впливу на частоту розвитку серцево-судинних подій у хворих з міокардитом і може супроводжуватися розвитком типових побічних явищ.

В 5-му розділі дисертант проводить глибокий статистичний та математичний аналіз де поєднуються як імунологічні, так і інструментальні дані, що стосуються структурно-функціонального стану серця.

За допомогою дискримінантного аналізу пошукувачем створено прогностичні моделі для раннього прогнозування серцевої недостатності, персистенції пароксизмів шлуночкової тахікардії та ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом.

За допомогою регресійного аналізу і ROC-аналізу автором встановлено комплекс незалежних предикторів серцево-судинних подій і тривалих структурно-функціональних порушень у хворих з міокардитом та оцінено внесок кожного з них у відсотковому відношенні.

Шостий розділ здобувач присвятив порівняльному аналізу імунного статусу і структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією.

Розділ побудований по тій же схемі як і попередні, він починається з результатів імунологічних досліджень і закінчується визначенням кореляційних зв'язків між показниками та їх інформаційною та прогностичною цінністю. Червоною лінією в цьому розділі проходить думка, що запальний процес має місце при хронічному міокардиті, а при кардіоміопатії його немає, є лише висока активність аутоімунних реакцій, які проявляються високим рівнем аутоантитіл до кардіального міозину та адренорецепторів. Також за допомогою багатофакторного регресійного аналізу в цьому розділі автор обґрунтовує комплекс лабораторних та інструментальних показників, що мають безпосередній вплив на наявність серцевої недостатності і епізодів шлуночкової тахікардії у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.

Розділ «аналіз та узагальнення» написаний добре, в ньому послідовно розглядаються питання патогенезу, діагностики, та прогнозування перебігу захворювання та результати статистично-математичного аналізу отриманих результатів і їх співставність з даними літератури. Особливу увагу дисертант приділяє питанням глюкокортикоїдної терапії, її перевагам і недолікам, а також новим можливостям для раннього прогнозування перебігу міокардиту, що відкриваються на основі отриманих даних.

Висновки в кількості 13 та практичні рекомендації сформульовані чітко і послідовно та повністю витікають із отриманих в роботі результатів.

Основними науковими і практичними здобутками дисертаційної роботи стали:

1) Обґрунтування додаткових лабораторних і інструментальних параметрів, що можуть слугувати критеріями діагностики і диференційної діагностики міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.

2) Виявлення предикторів порушення скоротливої здатності серця, серцевої недостатності та порушень серцевого ритму, що можуть бути використані для раннього прогнозування несприятливого перебігу міокардиту

3) На основі 24-місячного терміну спостереження виявлення граничних значень імунологічних і структурно-функціональних показників, що можуть бути використані для раннього прогнозування серцево-судинних подій у хворих з міокардитом.

4) Оцінка ефективності імуносупресивної терапії, в тому числі віддалених наслідків її застосування і виявлення предикторів її ефективності.

Рекомендації щодо практичного використання результатів дисертаційної роботи

Результати дисертаційної роботи С.В. Чернюка можуть бути використані в роботі терапевтичних і кардіологічних відділень, спеціалізованих центрах кардіологічного профілю з метою проведення діагностики та диференційної діагностики міокардиту і дилатаційної кардіоміопатії, прогнозування клінічного перебігу міокардиту, а також у випадку вирішення питання щодо необхідності призначення глюкокортикоїдів хворим з міокардитом. Крім цього, результати дослідження можуть бути використані в педагогічному процесі на кафедрах закладів вищої і післядипломної медичної освіти терапевтичного і кардіологічного профілю.

Дискусійні питання, недоліки і зауваження

Актуальність досліджуваної проблеми обумовлює необхідність вислухати думку дисертанта з приводу декількох запитань, що не зменшують наукову і практичну цінність роботи:

1. Чим можна пояснити той факт, що у хворих з міокардитом, які отримували імуносупресивну терапію, на фоні покращення показників структурно-функціонального стану серця не відбувалося зменшення кількості порушень серцевого ритму і провідності?

2. Чи доцільним, на думку автора, є призначення імносупресивної терапії глюкокортикоїдами хворим з міокардитом зі збереженою фракцією викиду ЛШ, які не мають виражених порушень структурно-функціонального стану серця та шлуночкових порушень ритму або фібриляції передсердь, і які дози слід використовувати в даному випадку?

3. Які патогенетичні механізми обумовлюють хронізацію запального процесу в міокарді і що може лежати в основі прогресування хронічного міокардиту в дилатаційну кардіоміопатію?

Серед зауважень слід зазначити, що в огляді літератури занадто розширено описано підрозділ, що присвячений використанню МРТ для діагностики міокардиту. Також, на нашу думку, при наведенні даних кореляційного аналізу, запропоновані автором таблиці дещо перевантажені інформацією, можливо більш доцільним було б використання графічних зображень. Однак, наведені зауваження скоріше мають рекомендаційний характер і не зменшують наукової і практичної цінності дисертаційної роботи С.В. Чернюка.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи в опублікованих наукових працях і обговорення отриманих результатів

Автором опубліковано 28 наукових праць, зокрема 23 статті в спеціалізованих фахових наукових виданнях (9 в моноавторстві), що входять до міжнародних наукометричних баз, і публікація в яких зараховується як основна за темою дисертації, 4 тез і 1 патент України на винахід, присвячений прогнозуванню серцевої недостатності у хворих з міокардитом. Також автором подано заявки і 2 патенти України на корисну модель, що присвячені діагностиці і диференційній діагностиці міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії, Результати і висновки опублікованих автором наукових праць повністю розкривають сутність дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Чернюка С.В. виконана автором особисто, матеріали та висновки кандидатської дисертації при написанні докторської дисертації не використовувались. Результати досліджень, представлені в авторефераті, повністю відповідають змісту дисертаційної роботи. Результати дисертаційної роботи і її основні положення були обговорені на 13-ти міжнародних та національних конгресах і наукових конференціях, в тому числі за кордоном.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи

Зауважень по науковій суті до змісту та оформлення дисертації і автореферату немає. За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота **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 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11–кардіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини 3

Державного закладу «Дніпропетровська

державна медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»

д.м.н., професор



Ханюков О.О.

