ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, завідувачки відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України Міщенко Лариси Анатоліївнина дисертаційну роботу Нудченка Олександра Олеговича «Роль діастолічної дисфункції в розвитку когнітивних порушень у хворих з ІХС», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми

Проблема зростання поширеності когнітивних порушень і деменції є надзвичайно актуальною в сучасному світі. З одного боку, подовження тривалості життя внаслідок значного зменшення тягаря серцево-судинних та онкологічних захворювань в розвинених країнах створює нові виклики в сенсі збереження когнітивного здоров'я та попередження розвитку деменції. З іншого боку, зростаюча розповсюдженість таких чинників серцево-судинного ризику як ожиріння, куріння, малорухомий спосіб життя, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), які водночас є факторами розвитку когнітивних порушень і деменції, призводить до зростання глобальної чисельності людей з когнітивними розладами. За даними світового звіту з хвороби Альцгеймера 2018 р. кількість пацієнтів з деменцією сягає 50 млн., а до 2050 р. очікується їх зростання орієнтовно до 4 млрд. осіб.

У пацієнтів з серцево-судинною патологією найчастіше когнітивні порушення пов'язують з фібриляцією передсердь, гіпертензивним ураженням мозкових артерій і серцевою недостатністю з синдромом малого серцевого викиду. Гемодинамічна складова когнітивних порушень обговорюється також з точки зору можливого негативного впливу високого

пульсового АТ на нейроваскулярну одиницю, що є комплексом функціональних і динамічних взаємодій між судинними та нейрональними компонентами завдяки яким підтримується мозковий гомеостаз. Крім того, в останні роки акцент щодо пошуку зв'язку між гемодинамічними і когнітивними порушеннями змістилися в бік вивчення зв`язку між когнітивним дефіцитом і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Актуальність представленого дослідження не викликає сумнівів з огляду на його мету, яка полягала у вивченні наявності та характеру взаємодії між когнітивними порушеннями і діастолічною дисфункцією з урахуванням її вираженості в пацієнтів з ІХС та оцінці прогностичного значення цих порушень.

Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Нудченка О.О. виконана в рамках наукової тематики кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні», № державної реєстрації РК0116U007635. Автор є співвиконавцем теми.

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

Дисертаційне дослідження Нудченка О.О. побудоване на достатній кількості спостережень. Загалом було обстежено 110 пацієнтів з встановленим діагнозом ІХС, які були розподілені на три групи у відповідності до наявності діастолічної дисфункції ЛШ та її вираженості. Результати роботи отримані на основі комплексної оцінки когнітивної функції (тестування за шкалами MMSE, MOCA, БЛТ та ін.), наявності тривоги та депресії (госпітальна шкала ТД та ін.) в сукупності з даними загальноклінічного, лабораторного та інструментального (допплер ЕХО-

кардіографія, допплерографія сонних артерій) обстежень. Дослідження носило проспективний характер (період спостереження становив 24 міс.), що дало змогу оцінити значення досліджуваних параметрів для серцево-судинного прогнозу.

Математичний аналіз отриманих даних обстежень був здійснений з використанням відповідних методів параметричної та непараметричної статистики з побудовою регресійних моделей, ROC кривих та кривих Каплана-Майера, що в сукупності забезпечило якісну оцінку та представлення результатів дослідження.

Таким чином, сучасна методологія дослідження, інформативність методів обстеження, які відповідали поставленій меті та задачам, достатня кількість пацієнтів і тривалість спостереження забезпечили належну достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дозволяє вважати результати дослідження достовірними і науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше продемонстровано зв'язок між станом діастолічної функції лівого шлуночка і когнітивними порушеннями, який носить прямий характер - більш виражена діастолічна дисфункція з вищим показником тиску наповнення лівого шлуночка асоціюється з більш вираженими когнітивними порушеннями.

Отримані нові дані щодо прогностичної значимості діастолічної дисфункції та когнітивних порушень для розвитку серцево-судинних ускладнень – за їх наявності при вихідному обстеженні зростала частота розвитку комбінованих серцево-судинних кінцевих точок впродовж 24 міс.

Доповнено наукові данні щодо частоти когнітивної дисфункції та деменції у пацієнтів з ІХС, в тому числі за наявності супутньої АГ і ЦД. Також встановлено, зростання ризику госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та розвиток фібриляції передсердь у пацієнтів з діастолічною дисфункцією за типом псевдонормалізації і рестрикції.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами роботи обґрунтовано доцільність діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з ІХС, зокрема з діастолічною дисфункцією, зважаючи на її прогностичну значимість у розвитку серцево-судинних ускладнень. Продемонстровано доцільність застосування адитивної терапії етилметилгідроксипіридином сукцинатом у пацієнтів з ІХС з метою покращання когнітивної функції та можливого позитивного впливу на прихильність до лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику поліклініки ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, відділення кардіології та кардіореабілітації КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» КМДА, кардіологічного відділення стаціонару ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по місту Києву» та навчальну діяльність кафедри кардіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Зміст дисертації та її завершеність

За структурою і обсягом кандидатська дисертація та автореферат виконані у відповідності до вимог «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24.07.2013 р. №567, та відповідають спеціальності 14.01.11 – «кардіологія». Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. Текст дисертації викладений на 170 сторінках друкованого тексту, робота доповнена 22 таблицями та ілюстрована 34 рисунками. Список літературних посилань містить 174 джерела, з яких 17 кирилицею і 157 латиницею.

Дисертація побудована за класичною схемою, та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому матеріалам і методам дослідження, 4 розділів з викладенням отриманих власних результатів дослідження, розділу з аналізом і узагальненням отриманих

результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків.

У вступі дисертаційної роботи висвітлені актуальність обраної теми, сформульовані мета і перелік завдань дослідження, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, об'єкт, предмет і методи досліджень, визначено особистий внесок здобувача і надано інформацію щодо апробації проведеної роботи, публікацій результатів дослідження і їх висвітлення на наукових конференціях.

Огляд літератури представляє сучасний стан вивчення проблеми когнітивних порушень та діастолічної дисфункції у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. В ньому детально висвітлені питання, які стосуються діастолічної дисфункції: сучасні методи її діагностики та невирішені питання оцінки її порушень у різних категорій пацієнтів; сучасні уявлення про механізми її розвитку та прогресування, а також прогностичне значення щодо розвитку серцево-судинних ускладнень. Висвітлено стан вивчення чинників, предикторів та механізмів розвитку когнітивної дисфункції як в загальній популяції, так і у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Окремо розглянуто результати останніх досліджень, в яких вивчався можливий взаємозв'язок між станом діастолічної функції і когнітивними порушеннями.

Другий розділ (матеріали і методи дослідження) містить дані щодо клінічної характеристик хворих, які були включені в дослідження. Наведено перелік критеріїв включення і невключення хворих в дослідження, з обгрунтуванням їх вибору. Окремо описані форми ІХС, що мали пацієнти, методи втручання з приводу атеросклеротичного ураження коронарних артерій, наявність, кількість і розповсюдженість перенесених гострих коронарних синдромів. Зважаючи на подальше вивчення когнітивної сфери, детально описані рівень освіти і зайнятості обстежених хворих. Наведено характеристику лабораторних та інструментальних (ехокардіографія, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій)

методів дослідження. Описані валідизовані шкали і тести (MMSE, MoCA та інші), що застосовувалися для оцінки когнітивної сфери, а також опитувальники і шкали для оцінки наявності і ступеня виразності тривожно-депресивних розладів. Описана медикаментозна терапія, яку отримували пацієнти на момент включення в дослідження. Висвітлено дані щодо розповсюдженості когнітивних порушень, виходячи з результатів тестування за різними шкалами. Описані застосовані для аналізу методи статичної обробки отриманих результатів дослідження.

В **третьому розділі** дисертаційної роботи детально описано ехокардіографічні критерії, що застосовувались при розподілі пацієнтів на три групи в залежності від наявності і виразності діастолічної дисфункції. Автором проведено пошук зв'язку між клініко-демографічними, лабораторними показниками, результатами інструментальних методів і наявністю і ступенем порушень діастолічної функції. Визначено показники, що асоційовані з діастолічною дисфункцією.

Четвертий розділ присвячений пошуку факторів, що можуть бути асоційовані з когнітивними порушеннями. Проведено оцінку зв'язку між станом діастолічної функції і когнітивними порушеннями з використанням численних статистичних методів – від непараметричних методів порівняння стану когнітивної дисфункції в залежності від групи діастолічних порушень – до кореляційних, багатофакторних і регресійних методів аналізу. Проведено ROC-аналіз з визначенням чутливості і специфічності показника тиску наповнення лівого шлуночку стосовно наявності когнітивної дисфункції. Окрім того, оцінено зв'язок між наявністю когнітивних порушень і даними лабораторних методів дослідження, клініко-демографічними характеристиками пацієнтів.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню прогностичного значення діастолічної і когнітивної дисфункції у пацієнтів з встановленою ІХС. Оцінено досягнення окремих серцево-судинних кінцевих точок, а також їх комбінацій. Завершується розділ оцінкою зв'язку порушень

в когнітивній сфері з прихильністю пацієнтів до лікування у віддаленому періоді.

В шостому розділі роботи оцінюється раціональність аддитивної терапії етилметилгідроксипіридину сукцинатом у хворих з ІХС. Автором проведено аналіз впливу вказаної терапії на когнітивну сферу, тривожні і депресивні розлади.

Розділ, присвячений аналізу і узагальненню результатів дослідження, підсумовує отримані дані щодо частоти когнітивних порушень, факторам, що асоційовані з наявністю діастолічної і когнітивної дисфункції. Отримані результати проаналізовані в розрізі даних існуючих досліджень, проведено зіставний аналіз отриманих даних і результатів досліджень, опублікованих у професійних наукових виданнях стосовно вивчення даної проблеми.

Висновки та практичні рекомендації, що побудовані на аналізі отриманих даних, є обґрунтованими, цілком відповідають меті і завданням дослідження. Таким чином, дисертація є завершеною самостійною роботою. Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Повнота викладених результатів в опублікованих автором працях та авторефераті

Результати проведеного дослідження та всі положення дисертації, що винесено на захист, відображено у 8 друкованих працях. Шість статей опубліковано у фахових виданнях України; 1 стаття у вітчизняному, 1 стаття – у закордонному виданні, що проіндексовані в наукометричних базах Web of Science і Scopus відповідно. Результати роботи було представлено у вигляді тез наукової доповіді, яка відбулась в рамках міжнародної конференції.

Зауваження та запитання

За результатами аналізу дисертаційної роботи не було виявлено суттєвих недоліків щодо змісту і структури роботи. Виявлено окремі

стилістичні і граматичні помилки, що не заважають позитивно оцінювати інформативність представленої роботи і не несуть в собі принципових та істотних недоліків.

Запитання, що виникли в процесі ознайомлення з роботою:

1. За результатами Вашого дослідження встановлено чітку пряму залежність між погіршанням когнітивної функції та виразністю діастолічних порушень. Як механізми можуть лежати в основі цього зв'язку?
2. За результатами Вашого дослідження рівень глікованого гемоглобіну був одним із предикторів розвитку когнітивної дисфункції, проте ні САТ, ні ДАТ не продемонстрували такого впливу. Чи узгоджуються Ваші данні з результатами інших досліджень?
3. Ґрунтуючись на Ваших даних, яку шкалу варто обрати для оцінки когнітивної функції у пацієнтів з ІХС та діастолічною дисфункцією?

Висновок

Дисертаційна робота Нудченка Олександра Олеговича «Роль діастолічної дисфункції в розвитку когнітивних порушень у хворих з ІХС», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія є завершеною, самостійною науковою працею, в якій представлено та обґрунтовано нове вирішення актуальної наукової задачі – покращання діагностики та розширення можливостей лікування пацієнтів з ІХС на основі виявлених зв'язків між діастолічною дисфункцією та когнітивними порушеннями.

Зважаючи на актуальність, наукову новизну, теоретичну і практичну значущість результатів, сучасний методичний рівень, повноту викладення положень дисертації в друкованих працях, дисертаційна робота Нудченка О.О. за усіма параметрами відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України

24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.) Державної атестаційної комісії України до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11- кардіологія.

Офіційний опонент

Завідувачка відділу гіпертонічної хвороби
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені
акад. М. Д. Стражеска» НАМН України
д-р. мед. наук, с.н.с. Л.А. Міщенко

Підпис Л. А. Міщенко підтверджую.
Ст. інспектор відділу кадрів: (Байко Н. У.)