

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,

професора Ковальнової Ольги Миколаївни

на дисертаційну роботу Ілікчієвої Наталії Юріївни

«Диференційований підхід до застосування вазоактивних препаратів при ішемічній хворобі серця в сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензіями»,

представлену для офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Захворювання серцево-судинної системи залишаються найпоширенішими серед населення в усьому світі. Смертність від хвороб серця постійно зростає і, за прогнозами експертів, у 2030 році збільшиться до 24,2 млн. чоловік у рік. В Україні на сьогоднішній день загальний рівень смертності визначають також хвороби кровообігу, а саме ішемічна хвороба серця, яка характеризується частим сполученням з артеріальною гіпертензією. Коморбідність цих захворювань призводить до взаємного обтяження клінічного перебігу і раннього розвитку хронічної серцевої недостатності, що обумовлює у хворих погіршення якості життя та скорочення його тривалості і збільшує медико-соціальне навантаження на суспільство.

Формування серцевої недостатності поєднує патофізіологічні та гемодинамічні зміни і супроводжується розвитком легеневої гіпертензії. Враховуючи постійне зростання поширеності і несприятливий прогноз серцевої недостатності є ціла низка дискусійних питань стосовно значущих патогенетичних компонентів систолічної та діастолічної дисфункції при

поєднанні ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, вибору оптимальної лікувальної тактики при веденні цих хворих, тому тема дисертації Ілікчієвої Н.Ю., яка присвячена вивченню особливостей формування хронічної серцевої недостатності при синтропії ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, визначенню діагностичних критеріїв і прогностичної ролі легеневої гіпертензії в розвитку клінічно маніфестних форм, оптимізації медикаментозного лікування цієї категорії хворих з використанням положень клінічної фармакології, є актуальною та науково обґрунтованою.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Одеського національного медичного університету “Вивчення атерогенезу і розробка на основі отриманих даних рекомендацій по медикаментозній корекції атерогенних дисліпідемій у пацієнтів із асоційованими з атеросклерозом патологічними станами, в тому числі, метаболічним синдромом і артеріальною гіпертензією” (№ д/р 0109U008571). Здобувачка є співвиконавцем зазначеної теми.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Дизайн дослідження характеризується грамотним вибором пацієнтів для отримання результатів згідно поставлених в дисертаційній роботі завдань і включає 120 осіб у віці від 65 до 84 років чоловічої та жіночої статі, хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензією, ускладненою хронічною серцевою недостатністю. Обсяг груп взагалі у дослідженні та у сформованих клінічних групах, стосовно до застосованих схем комбінованого лікування, відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки достовірності

результатів. Верифікацію діагнозу ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, синдрому серцевої недостатності проводили згідно класифікаційних міжнародних та національних протоколів. Для наукового пошуку з метою реалізації мети дослідження, оцінки функціонального стану серцево-судинної системи, аналізу ефективності лікувальних схем, окрім протокольних методів обстеження, дисертантом було проведено у хворих ультразвукове дослідження серця та черевної порожнини, тест з шестихвилинною ходьбою, визначено якість життя за допомогою опитувальників SF-36 та WHOQOL BREF.

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на результатах, отриманих під час виконання дисертаційної роботи. Вони аргументовані, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно до сучасних вимог для медико-біологічних досліджень з використанням пакету комп'ютерних програм. Слід відмітити, що методично вірний підхід до вирішення поставлених завдань, використання сучасних методів дослідження у поєднанні із достатньою кількістю клінічних спостережень та застосування комп'ютерних технологій з пакетом прикладних статистичних програм для обробки результатів дослідження забезпечили достовірність та репрезентативність отриманих автором наукових результатів.

Новизна результатів, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Для досягнення поставленої мети здобувачка поставила конкретні завдання, після вирішення яких вдалося отримати дані, що характеризуються принциповою новизною, відкривають перспективний напрямок наукових досліджень.

На підставі аналізу дисертаційного дослідження варто відмітити наступні здобутки, що мають наукову новизну. Дисертанткою розроблено

оригінальний напрямок ранньої оцінки ознак тяжкості та прогресування серцевої недостатності в процесі комплексного вивчення клінічних, біохімічних ознак та параметрів функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною гіпертензією, що підтверджено патентом на винахід та патентом України на корисну модель.

Авторкою визначено у досліджених хворих особливості формування вторинної легеневої гіпертензії завдяки поглибленого ехокардіографічного дослідження з урахуванням фракції викиду лівого шлуночка серця, ступеня тиску в легеневій артерії та ультразвукового дослідження черевної порожнини з визначенням діаметру нижньої порожнистої вени. Такий підхід надає додаткові інформативні, високого рівня вірогідності критерії для оцінки ступеня серцевої недостатності, що є потужним аргументом для своєчасного застосування диференційованого медикаментозного лікування.

Науково цінним в дисертаційній роботі є проведене вперше порівняльне дослідження ефективності призначення неспецифічних та специфічного вазодилататорів у комплексному лікуванні хронічної серцевої недостатності та легеневої гіпертензії у хворих, які досліджувались. При спостереженні за хворими авторка встановила, що відсутність декомпенсації серцевої діяльності зберігається довше після застосування силденафілу порівняно з лікувальними схемами, що включають амлодипін чи ізосорбїду динітрат. В результаті проведеного аналізу, дисертант з наукових позицій обґрунтувала спосіб лікування хронічної серцевої недостатності, ускладненої легеневою гіпертензією, у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію, що підтверджено патентом України на корисну модель.

Отримані дані наукового пошуку Ілікчієвої Н.Ю. є підґрунтям вдосконалення алгоритму лікування серцевої недостатності з урахуванням ступеню легеневої гіпертензії, а саме — диференційованого застосування

неспецифічних (нітрати, амлодипін) чи специфічного (силденафіл) вазодилататорів.

Вважаю, що елементи наукової новизни сформульовані коректно, їх кількість і кваліфікаційні ознаки відповідають нормативним вимогам.

Значущість висновків здобувача для науки і практики, рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційної роботи мають важливе практичне значення, тому що домінантною своєю дослідження дисертант визначила легенеvu гіпертензію, яка реєструється при багатьох захворюваннях і згідно з етіопатогенетичною класифікацією поділяється на п'ять груп. Найчастішою причиною підвищення тиску в легеневій артерії є захворювання, що супроводжуються лівошлуночковою недостатністю, а саме ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба, при яких легенева гіпертензія є етапом розвитку хронічної серцевої недостатності з подальшою трансформацією в правошлуночку недостатність з застоєм в великому колі кровообігу. В практичній роботі сімейних лікарів, кардіологів, пульмонологів діагностика легеневої гіпертензії недосконала, тому адекватна корекція підвищеного тиску в легеневій артерії не завжди проводиться, що погіршує стан пацієнтів.

Дисертанткою наукової роботи запропоновано підхід до комплексної оцінки ультразвукового дослідження серця та черевної порожнини, яка дозволяє лікарю визначити ознаки прогресування хронічної серцевої недостатності на підставі виділенням трьох рівнів підвищення тиску у легеневій артерії, оцінки величин фракції викиду лівого шлуночка і діаметру нижньої порожнистої вени. Цінним у практичному аспекті є виявлення ранньої діагностики легеневої гіпертензії та встановлення її провідної ролі в клінічному перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

Для практичної медицини розроблені та науково обґрунтовані показання для диференційованого застосування вазоактивних препаратів з

метою лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною гіпертензією відповідно до ступеня легеневої гіпертензії та/чи стадії хронічної серцевої недостатності, що відкриває перспективи для персоналізованого лікування в умовах коморбідної патології.

Запропонована комплексна стратегія для об'єктивізації ефективності лікування цієї категорії хворих на підставі динамічної оцінки клінічних ознак серцевої недостатності, самострийняття хворим фізичного здоров'я (опитувальники SF-36 та WHOQ), біохімічних показників функціонального стану печінки, запальних компонентів (СРБ), переносимості фізичного навантаження (тест з шестихвилинною ходьбою), структурно-функціональних показників серця за даними ехокардіографії, діаметру нижньої порожнистої вени за результатами ультразвукового дослідження черевної порожнини.

Практичні рекомендації мають клінічне значення для професійної діяльності лікарів-терапевтів, сімейних лікарів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнта, діагностують і лікують серцеву недостатність ішемічного генеза та внаслідок гіпертонічної хвороби.

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність закладів, таких як КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, КНП «Міська клінічна лікарня №11» Одеської міської ради, та поліклініки СБУ в Одеській області. Слід зауважити, що матеріали дисертації включені в програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів післядипломної підготовки на кафедрі професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики та кафедрі фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій.

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на результатах, отриманих під час виконання дисертаційної роботи. Вони

аргументовані, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

Основні положення дисертації представлені та обговорені на XVI міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія – 2012» (м. Одеса, 2012 р.), Міжнародній конференції «Соціально-економічна значимість відновлювальної терапії захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи екзогенного і ендогенного походження» (м. Одеса, 2013 р.), XIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 2014 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю присвяченій дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації — 2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.). Спрямованість науково-практичних конференцій, де відбулася апробація дисертаційного дослідження, та характер доповідей, у яких відображені положення дисертації, у повній мірі розкривають дослідницьке завдання.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Дисертація викладена на 208 сторінках державною мовою і складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Фактичні дані наведені у 54 таблицях та 11 рисунках, ілюстративний матеріал переконливий на інформативний. Бібліографічний показник нараховує 219 вітчизняних і іноземних джерел, з них 123 кирилицею, 96 латиницею.

У **вступі** здобувачка чітко обґрунтувала актуальність проблеми, сформулювала мету, що конкретизується у завданнях, висвітлила новизну і практичну значимість роботи, навела відомості про апробацію.

У **першому розділі**, присвяченому огляду літератури, авторка, ґрунтовно проаналізувавши достатню кількість літературних джерел, в тому числі іноземних, подає детальну характеристику етіологічних та патогенетичних чинників розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною гіпертензією, розкриває сучасні діагностичні можливості виявлення ускладнень, обґрунтовує диференційоване призначення вазоактивних препаратів у лікуванні таких хворих, концентрує увагу на основних суперечливих моментах даної проблеми. Проведене дисертанткою дослідження літературних джерел демонструє її обізнаність у проблемі, показує уміння аналізувати дані.

У **другому розділі**, присвяченому матеріалам і методам дослідження та лікування, дисертантка ґрамотно описує вибір запропонованих методик для власного дослідження, обґрунтовує необхідність їх застосування. Здобувачка чітко подає запропонований нею дизайн дослідження. Авторка обстежила достатню кількість пацієнтів, використала сучасні лабораторні, інструментальні, статистичні методи та оцінку якості життя, що відповідають вимогам до такого виду робіт. Дисертантка детально розкриває методи лікування, відповідно до яких пацієнти були розділені на групи дослідження. Розділ завершується відомостями про дотримання вимог біоетики під час виконання роботи.

Третій розділ, який присвячено опису характеристик досліджених хворих, викладено структуровано, проілюстрований таблицями, дозволяє в повному обсязі провести порівняльну оцінку особливостей перебігу ішемічної хвороби серця у сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензіями відповідно до тяжкості серцевої недостатності. Проаналізовані фактори ризику, особливості провідних клінічних симптомів, показники гемодинаміки та функціонального стану при серцевій недостатності ІА та ІБ стадій, лабораторні дані. На мою думку, найбільш цінним є комплексний підхід авторки до визначення ступеню серцевої недостатності, а саме

застосування для цього методу ультразвукової діагностики і таких критеріїв, як ступінь легеневої гіпертензії і її співвідношення до величин фракції викиду лівого шлуночка та діаметру нижньої порожнистої вени. Така оптимізація діагностичного алгоритму, без сумніву, допомагає обґрунтувати диференційоване медикаментозне лікування.

У **четвертому розділі** представлена динаміка загально-клінічних, функціональних, лабораторних показників і якості життя у групі пацієнтів з ішемічною хворобою серця у сполученні з артеріальною гіпертензією та легеневою гіпертензією, ускладнених серцевою недостатністю, де в якості неспецифічного вазодилатора застосовувався ізосорбїду динітрат. Розділ проілюстровано таблицями і рисунками, детально описано кожен результат.

П'ятий розділ присвячено ефективності призначення блокаторів кальцієвих каналів у лікуванні дослідженої групи хворих. Здобувачкою здійснено ретельне вивчення кардіогемодинамики та підкреслена важливість аналізу основних показників ультразвукового дослідження, теста з 6-хвилинною ходьбою та результатів опитування за SF-36 та WHOQOL BREF для моніторингу стану хворого.

У **шостому розділі** поглиблено вивчено характер впливу специфічного вазодилатора силденафілу, призначеного на тлі базової комплексної фармакотерапії, на основні клінічні, гемодинамічні, лабораторні показники та якість життя хворих на хронічну серцеву недостатність, обумовлену ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією.

Розділ сьомий присвячено аналізу і узагальненню даних наукової роботи. Дисертантка аналітично проводить розгляд отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів наукового пошуку, надає логічну інтерпретацію підсумків проведених досліджень з залученням наукових публікацій по цій тематиці.

Висновки дисертаційного дослідження мають об'єктивний характер, базуються на грамотному використанні як клініко-лабораторних, так і

інструментальних методів дослідження, відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Список літератури оформлений згідно з новими бібліографічними вимогами. Переважають джерела останніх 5 років.

Автореферат відображує основні положення, зміст, результати та висновки здійсненого наукового дослідження. Текст автореферату дисертації за структурою та змістом відповідає вимогам, що ставляться до даного виду робіт. Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

Результати дисертаційної роботи опубліковані в 14 наукових роботах: серед них 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у закордонному виданні (Польща), 1- державний патент України на винахід, 2 – патенти України на корисну модель; 5 тез доповідей в збірниках науково-практичних форумів різних рівнів. У публікаціях відображені всі основні положення дисертаційної роботи. Таке представлення результатів наукової роботи є достатнім.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Позитивно оцінюючи роботу дисертантки, вважаю за необхідне зазначити наступні зауваження та пропозиції до поданої дисертації:

1. Вважаю за доцільним подання в дисертаційній роботі кваліфікаційних характеристик досліджених хворих з артеріальною гіпертензією як нозологічної форми.
2. Бажано було б на підставі результатів проведеного наукового дослідження сформулювати алгоритм застосування вазоактивних препаратів у вигляді методичних рекомендацій з наведенням показань для лікування хворих ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою і наявністю легеневої гіпертензії.

Зазначені зауваження не є принциповими і не знижують наукового та практичного значення представленої дисертаційної роботи.

У ході аналізу представлених наукових положень виникло ряд запитань, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Яким чином з позицій патофізіології Ви можете пояснити зменшення діаметру нижньої порожнистої вени у досліджуваних хворих в динаміці лікуванням силденафілом?
2. Яка Ваша думка стосовно інформативності та переваг застосування у хворих з хронічною серцевою недостатністю опитувальників якості життя з метою диференційного вибору препарату та контролю ефективності лікування?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Ілікчієвої Наталії Юріївни на тему «Диференційований підхід до застосування вазоактивних препаратів при ішемічній хворобі серця в сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензіями» є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Мацегори Н.А. Отримані результати наукового дослідження, представлені теоретичні положення та практичні рекомендації дозволяють на сучасному методичному рівні вирішувати важливе наукове завдання кардіології - підвищення ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензіями, ускладнених серцевою недостатністю, шляхом удосконалення алгоритму диференційованого застосування нітратів, блокаторів кальцієвих каналів та силденафілу на підставі урахування особливостей перебігу захворювання, функціонального стану серцево-судинної системи.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю дисертаційна робота Ілікчієвої Наталії Юріївни на тему «Диференційований підхід до застосування вазоактивних препаратів при ішемічній хворобі серця в сполученні з артеріальною та легеневою

гіпертензіями» повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016, №943 від 20.11.2019, №607 від 15.07.2020) щодо кандидатських дисертацій, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

професор кафедри загальної практики —
сімейної медицини та внутрішніх хвороб
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



О.М. Ковальова

Ковальова