

В І Д Г У К

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Крахмалової Олени Олегівни на дисертаційну роботу
Лікчієвої 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

1. Актуальність теми дисертації.

Найбільш розповсюдженою комобридною патологією, що ускладнюється хронічною серцевою недостатністю (ХСН), є ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ). І не зважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу, діагностиці та лікуванні ХСН, її поширеність продовжує зростати, а так як смертність серед хворих з тяжкою ХСН протягом найближчого року сягає 50%, прогноз клінічно маніфестованої ХСН також залишається несприятливим. Огляд літературних джерел у напрямку вивчення сучасних можливостей виявлення ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ продемонстрував, що серцева недостатність зазвичай діагностується вже при наявності виражених морфо-функціональних змін, які виникають внаслідок гемодинамічного перевантаження тиском, формування ригідності гіпертрофованого міокарду зі збільшенням матриксу сполучної тканини, формуванням інтерстиціального фіброзу, що призводить до ішемії міокарду, зменшення числа міоцитів і пригнічення скорочувальної функції та сприяє розширенню порожнин, ремоделюванню серця. У той же час, наявність легеневої гіпертензії (ЛГ), що формується на початку гемодинамічних розладів та має місце при усіх ступенях ХСН, практично не враховується. Не зважаючи на те, що сучасні дослідження показали, що у пацієнтів з помірною ЛГ смертність складає

57%, у порівнянні з 17% у пацієнтів без ЛГ. Тому обраний дисертанткою науковий напрямок дослідження діагностичної ролі легеневої гіпертензії різного ступеню в прогресуванні ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ та розробка і застосування терапії спрямованої на корекцію ЛГ є доцільним та актуальним.

А так як нині не існує специфічної терапії для ЛГ на тлі патології лівих камер серця і корекція тиску передбачає лікування основного захворювання, що не завжди ефективно, з метою зниження рівня ЛГ заслуговує на увагу застосування як неспецифічних (іzosорбіда динітрат, амлодипін), так і специфічних (силденафіл) вазодилататорів. Тому вивчення характеру впливу вазодилататорів, призначених на тлі базової комплексної фармакотерапії, на основні клінічні, гемодинамічні та функціональні показники серцево-судинної системи хворих з ХСН ПА та ПБ, що страждають на ІХС та АГ також залишається актуальним.

Таким чином, дисертаційне дослідження Ілікчієвої Н.Ю. є своєчасним та повністю відповідає сучасним запитам теоретичної та практичної медицини.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність, новизна та повнота їх викладення у наукових працях.

Слід зазначити, що стан первинної документації, яка використана авторкою для обґрунтування основних положень дисертації, зауважень не викликає.

Аналізуючи основні положення дисертаційної роботи відзначу, що кожне з провідних положень дослідження, які визначають її наукову новизну та винесені на офіційний захист, мають наукову цінність. Методично правильний підхід до вирішення поставлених завдань, достатня кількість клінічних спостережень, використання сучасних методів дослідження та

застосування прикладних статистичних програм для обробки результатів дослідження забезпечили достовірність отриманих наукових результатів.

На підставі проведених досліджень з використанням загальноклінічних, лабораторних, інструментальних методів, анкетування та статистичного аналізу здобувачкою визначено клінічні ознаки та показники функціонального стану серцево-судинної системи в комплексній оцінці ступеня та ознак прогресування серцевої недостатності в хворих на ІХС у сполученні з АГ та ЛГ, ускладнених СН ІА та СН ІБ.

Привертає увагу оригінальний підхід до ранньої комплексної оцінки ступеня та ознак прогресування серцевої недостатності в хворих на ішемічну хворобу серця в сполученні з артеріальною гіпертензією. Він заключається у виконанні ультразвукового дослідження серця з урахуванням фракції викиду лівого шлуночка, ступеня тиску в легеневій артерії та додаткового ультразвукового дослідження з визначенням діаметру нижньої порожнистої вени. Завдяки такій комбінації даних можливо з високим ступенем вірогідності одночасно оцінити ступінь важкості серцевої недостатності та визначити фазу її прогресування з СН ІА у СН ІБ і своєчасно застосувати диференційоване медикаментозне лікування.

Дисертанткою вперше описано спосіб лікування хронічної серцевої недостатності, ускладненої легеневою гіпертензією, у хворих на ІХС та АГ, шляхом застосування силденафілу 10 мг тричі на добу у комплексній терапії ХСН.

Суттєву наукову новизну дисертаційної роботи визначає той факт, що в ході проведених досліджень розкрито раніше не досліджене порівняння ефективності призначення неспецифічних та специфічного вазодилаторів у комплексному лікуванні ХСН та легеневої гіпертензії у хворих на ІХС у сполученні з АГ. І, таким чином, вдосконалено алгоритм лікування ХСН внаслідок ІХС у сполученні з АГ із урахуванням ступеню легеневої гіпертензії шляхом диференційованого застосування ізосорбіда динітрату, амлодипіну чи силденафілу. Цей підхід полягає у застосуванні амлодипіну у

хворих з СН ІА і підвищеним тиском у легеневій артерії або силденафілу при недостатній клінічній ефективності першого. Для хворих з СН ІБ в якості препарату невідкладної дії при збереженні нормального чи високого артеріального тиску рекомендовано застосовувати ізосорбіда динітрат та після стабілізації стану використовувати амлодипін чи силденафіл, а при СН ІБ з низькою ФВ ЛШ та системному зниженні артеріального тиску - віддати перевагу силденафілу.

Також у ході дисертаційного пошуку встановлено, що відсутність прогресування серцевої недостатності зберігається більш тривалий термін на тлі застосування силденафілу у комплексній терапії хворих на ІХС у сполученні з АГ та ЛГ, порівняно з терапією, що включає амлодипін чи ізосорбіду динітрат.

Новизна результатів дослідження підтверджується двома патентами України на корисну модель та одним патентом України на винахід, які впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я: КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, КНП «Міська клінічна лікарня №11» Одеської міської ради та поліклініка СБУ в Одеській області. Також відмічу, 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. Таким чином, можна вважати, що дисертація пройшла необхідну апробацію у практиці.

Висновки дисертаційного дослідження мають об'єктивний характер, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, чітко впливають із матеріалів проведеної роботи, цілком логічні та відрізняються вагомою науковою новизною і практичною значущістю. Достатній обсяг фактичного матеріалу та аналіз отриманих даних дають підстави для ствердження вірогідності положень і висновків, представлених у роботі.

Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в 14 наукових роботах, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у закордонних виданнях (Польща), 1 - державний патент України на винахід, 2 – патенти України на корисну модель, 4 тез доповідей в збірниках науково-практичних форумів різних рівнів. В опублікованих у співавторстві з науковим керівником та колегами роботах дисертантці належать основні ідеї та розробки стосовно вивчення особливостей теми.

Таким чином, рівень викладення основного змісту дисертації в опублікованих працях, у тому числі у наукових фахових виданнях, відповідає загальноприйнятим вимогам та об'єктивно віддзеркалює головні наукові положення, які виносяться на офіційний захист.

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

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 208 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження та лікування, чотирьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків.

Фактичні дані наведені у 54 таблицях та ілюстровані 11 рисунками.

Бібліографія містить 219 джерел, з яких 123 наведені кирилицею, 96 – латиницею.

Структура викладення основних результатів дисертаційного матеріалу традиційна. Наукова і літературна якість подання матеріалу та стилю дисертації не викликають заперечень.

У вступі обґрунтовується доцільність та актуальність виконання запланованої роботи, зв'язок з науковими програмами. Чітко сформульовані основні завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження. Продемонстровані новизна та практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ присвячений аналітичному огляду літератури, має три підрозділи і характеризується комплексним аналізом проблеми, яка розглядається. Здобувачкою опрацьовані вітчизняні та зарубіжні джерела. Змістовно викладено сучасні відомості про патогенез хронічної серцевої недостатності обумовленої ІХС в поєднанні з АГ та ЛГ, діагностичні можливості виявлення ХСН. Дисертантка ґрунтовно описує необхідність призначення вазоактивних препаратів при даній патології та деталізує можливості застосування кожного з них (іzosорбїду динїтрат, амлодипін, силденафіл), які підтверджує проведеними дослідженнями. Доводить необхідність розширення і вирішення питань, які стосуються пошуку найбільш вагомих діагностичних критеріїв, вибору індивідуальної лікувальної тактики та розробки вдосконаленого алгоритму при лікуванні ХСН внаслідок ІХС у сполученні з АГ із урахуванням ступеню ЛГ шляхом застосування іzosорбїду динїтрату, амлодипіну чи силденафілу, залишаються актуальними завданнями сучасної кардіології та внутрішньої патології.

Другий розділ «Матеріали і методи дослідження та лікування» описаний чітко. Зазначаються особливості підбору груп пацієнтів, методики та послідовність виконаного дослідження. Дисертацію виконано на достатньому матеріалі. Дану роботу вигідно відрізняє комплексний підхід до оцінки змін, врахування клінічних, біохімічних, лабораторних досліджень, показників якості життя та їх статистичний аналіз. Кількісна та якісна репрезентативність спостережень, різнобічність та різноплановість матеріалу, що вивчався, та його великий обсяг засвідчують вірогідність результатів проведених досліджень.

Третій розділ «Характеристика досліджених хворих» містить анамнестичні дані с детальним описанням усіх факторів ризику, що впливали на перебіг основного захворювання та особливості розвитку ІХС та АГ в хворих, вік яких описувався як похилий (59,2%) та старечий (40,8%). Авторкою акцентовано, що тривалість захворювання також призвела за даними ЕКГ до гемодинамічного «перевантаження» міокарду у 93,4%

пацієнтів, що супроводжувалося патологічними змінами ритму та провідності, збільшенням розмірів серця за рахунок гіпертрофії, формуванням застійних явищ. Це підтверджувалося при УЗД серця наявністю регургітації, порушень функціонального стану міокарду за рестриктивним типом, прогресуючою систолічною та діастолічною дисфункцією, підвищенням тиску в легеневій артерії, клінічними й функціональними ознаками формування СН ІА та ІБ.

Дані, викладені у четвертому розділі «Ефективність призначення нітратів у лікуванні хворих на ІХС у сполученні з АГ та ЛГ, ускладнених ХСН ІА та ІБ» логічно демонструють результати застосування ізосорбїду динітрату у комплексному лікуванні хворих. Авторка наголошує, що “значне поліпшення” спостерігалось у 38,9% хворих, “поліпшення” - у 33,4%, “незначне поліпшення” - у 27,7%, достовірно покращилася переносимість фізичного навантаження, хоча ФК хворих з СН ІА залишився у межах ІІІ. Серед з хворих з СН ІБ “значне поліпшення” мали 13,6%, “поліпшення” - 45,5%, “незначне поліпшення” - 40,9% осіб, усі хворі після лікування досягли ІІІ ФК. Ізосорбїду динітрат завдяки артеріолярно-венозній дилатації сприяв збільшенню добового діурезу ($p < 0.05$), зменшенню ортопноє та задишки в нічний час в 2,1 (СН ІА) та 1,8 (СН ІБ) разів і набряків у 45% хворих з СН ІБ ($p < 0.05$), поліпшенню переносимості фізичного навантаження за ТШХ на 15,8 та 20,9% ($p < 0.001$) при СН ІА та ІБ. Звертають на себе увагу показники УЗД серця при СН ІА, де спостерігалось підвищення фракції викиду на 4,3% ($p < 0.05$), зниження тиску у легеневій артерії на 15,2% ($p < 0.05$), звуження діаметру нижньої порожнистої вени на 0,35 см; у пацієнтів з СН ІБ ці ознаки змінювалися відповідно на 3,8%, 24,9% і 2,4 см ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$).

Змістовно наповненим також є матеріал п'ятого розділу «Ефективність призначення антагоністів кальцію у лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з АГ та ЛГ, ускладнених ХСН ІА та ІБ». Дисертантка описує ефективність амлодипіну відповідно ступеню серцевої недостатності, використовуючи аналіз клінічних, біохімічних, лабораторних досліджень та показників якості

життя хворих. Серед хворих з СН ІА ефективність терапії була наступною: “значне поліпшення” спостерігалось у 44,4%, “поліпшення” - у 33,3%, “незначне поліпшення” - у 22,3% хворих, ФК серцевої недостатності більшості пролікованих відповідав ІІІ, а 14% пацієнтів перейшли до ІІ ФК. Застосування амлодипіну у хворих з СН ІБ призвело до “значного поліпшення” у 20,8% хворих, “поліпшення” - 37,5%, “незначне поліпшення” - 41,6%, після лікування пацієнти мали ІІІ ФК. Зміни після застосування амлодипіну у хворих з ХСН ІА були наступними: зниження кількості випадків ортопноє (в 4 рази) та задишки (2,3 разів) в нічний час, зменшення чи відсутності набряків ($p < 0.001$); у хворих з СН ІБ ці показники зменшились в 1,6 та 1,3 разів, зниження набрякового синдрому в 50 % хворих ($p < 0.05$) при достовірному ($p < 0.001$) поліпшенні переносимості фізичного навантаження за ТШХ на 19,2 та 16,4 % при СН ІА та ІБ. Ультразвукове дослідження при СН ІА продемонструвало зниження ($p < 0.01$) тиску в легеневій артерії на 6,5%, підвищення ($p < 0.05$) фракції викиду на 4,6%, звуження діаметру нижньої порожньої вени на 0,34 см; у пацієнтів з СН ІБ – ці ознаки змінилися на 3,6% ($p < 0.05$), 10,0% ($p < 0.01$) і 1,8 см ($p < 0.01$).

Шостий розділ «Ефективність призначення селективного інгібітора цГМФ-специфічної фосфодіестерази типу 5 у лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з АГ та ЛГ, ускладнених ХСН ІА та ІБ» присвячений лікуванню хворих, безпосередні результати якого продемонстрували при СН ІА “значне поліпшення” у 50% пацієнтів, “поліпшення” - у 33,3%, “незначне поліпшення” - у 16,7% та у 21% хворих діагностовано ІІ ФК. Серед хворих з СН ІБ “значне поліпшення” мали 25% пацієнтів, “поліпшення” - 55%, “незначне поліпшення” - 20%, ФК хворих з ІІІ перейшов у ІІІ після застосованої терапії. Дисертантка звертає увагу на те, що при включенні силденафілу в комплексне лікування хворих на СН ІА відбулися зниження кількості випадків ортопноє та задишки в нічний час в 4 та 3,2 разів, зменшення чи відсутність набряків ($p < 0.01$). У хворих з СН ІБ ці ознаки зменшились в 1,6 та 1,3 разів; достовірно ($p < 0.001$) підвищилась

переносимість фізичного навантаження за ТШХ на 26,2 та 25,4% при СН ПА та ПБ відповідно ($p < 0.01$). За показниками функціональних досліджень серця у хворих з СН ПА визначалось зниження тиску у легеневій артерії на 23%, підвищення фракції викиду на 5,3% ($p < 0.01$), зменшення діаметру нижньої порожнистої вени на 1,6 см ($p < 0.001$); у хворих з СН ПБ ці ознаки змінювалися на 6,4% ($p < 0.01$), 21% ($p < 0.01$) і 1,7 см ($p < 0.05$).

Розділи містять таблиці та рисунки, які повною мірою демонструють об'єм досліджень та їх наочний результат. Логічно, що наприкінці кожного розділу власних результатів авторка наводить резюме у вигляді найважливіших підсумків проведеного дослідження.

У розділі сьомому «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка послідовно підсумовує головні здобутки своєї праці. Слід відмітити, що багатофакторність патогенезу ІХС та АГ обумовила необхідність виявлення критеріїв ранньої діагностики ХСН з метою здійснення комплексних диференційованих підходів до її своєчасного лікування. За цих умов, включення вазоактивних препаратів викликало виразний регрес клінічних ознак та підвищило властивості функціонального стану серцево-судинної системи.

Таким чином, проведені дослідження дозволили вирішити актуальне наукове завдання, яке полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензіями, ускладнених серцевою недостатністю ПА і ПБ стадій шляхом удосконалення алгоритму диференційованого застосування ізосорбїду динітрату, амлодипіну та силденафілу на підставі урахування особливостей перебігу захворювання.

Автореферат дисертації, стиль написання якого та форма подання відповідають загальним вимогам, об'єктивно віддзеркалює зміст і головні результати дисертаційного дослідження. Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

4. Значущість висновків здобувача для науки і практики, рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Аналізуючи основні висновки дисертаційної роботи, які визначають її теоретичну і практичну значимість, слід підкреслити, що кожне з провідних положень наукового дослідження, які наведені та винесені на офіційний захист, є адекватними із статистичної точки зору обґрунтування. Робота відзначається широтою наукових напрацювань та глибиною тлумачень.

У ході проведених досліджень, дисертанткою вивченні особливості перебігу ІХС у сполученні з АГ та ЛГ, ускладненої ХСН ПА та ПБ. Визначені та обґрунтовані авторкою дані дозволяють обрати адекватну терапію та оцінити прогноз у хворих ІХС у сполученні з АГ та ЛГ, ускладнених ХСН ПА та ПБ. Отримані результати обґрунтовують застосування комплексної оцінки ультразвукового дослідження серця та нижньої порожнистої вени, що дозволяє лікарю встановити ознаки прогресування ХСН, на підставі оцінки ступеню ЛГ з виділенням трьох рівнів підвищення тиску у легеневій артерії, величин фракції викиду лівого шлуночка і діаметру нижньої порожнистої вени, та, в результаті, обрати тактику лікування із застосуванням певних вазоактивних препаратів.

Проведені теоретичні та практичні узагальнення можуть бути використані у навчальному процесі кафедр терапії, сімейної медицини та кардіології вищих медичних навчальних закладів та у клінічній практиці медичних установ різних рівнів.

5. Запитання та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

У цілому позитивно оцінюючи роботу Ілікчієвої Н.Ю. є наступні зауваження:

- 1) у тексті дисертації зустрічаються описки та невдало підібрані словосполучення,
- 2) не всі скорочення внесені та розшифровані в списку умовних скорочень (наприклад, ФК – функціональний клас).

Виявлені недоліки носять рекомендаційний характер і не є принциповими. Слід відзначити загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді авторки на такі питання:

- 1) Чому серед специфічних вазодилататорів ви обрали саме силденафіл?
- 2) Чи були випадки відмови від застосування силденафілу і надана перевага хірургічному втручанню?

6. Висновок про 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», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Мацегори Ніни Анатоліївни, подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, дозволяє на підставі комплексного підходу та нових наукових даних, на сучасному методичному рівні вирішити важливе наукове завдання - підвищити ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною та легеневою гіпертензіями, ускладнених серцевою недостатністю ІА і ІБ стадій шляхом удосконалення алгоритму диференційованого застосування нітратів, антагоністів іонів кальцію та силденафілу на підставі урахування особливостей перебігу захворювання.

За актуальністю, науковою-методичним рівнем, теоретичною та практичною цінністю 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 пунктам 9 та 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

Керівниця «Центру Здорового Серця», м. Харків,
доктор медичних наук, професор О.О. Крахмалова

