

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри екстреної та невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України,
д.мед.н., професора ШВЕДА Миколи Івановича
на дисертаційну роботу Юзич Івани Андріївни «Клініко-функціональна діагностика і патофізіологічні механізми виникнення вторинних дилатаційних кардіоміопатій», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.05 за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

1. Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Юзич І.А. присвячена вирішенню одного із проблемних напрямків сучасної кардіології, а саме вдосконаленню діагностики вторинних дилатаційних кардіоміопатій (ДКМП). ДКМП є поволі поширеною патологією (13 – 37 випадків на 100 тис. населення), а також однією із основних причин серцево-судинної недостатності та смертності (Коваленко В.М., Амосова К.М., 2000; Гуревич М.А., 2002; Барт Б.Я., 2004; Рябенко Д.В., 2008; McCartan et al., 2012). При проведенні патологоанатомічного дослідження КМП зустрічаються у від 3,7% до 13,8% випадків серед хвороб системи кровообігу, а також становлять біля 10% серед загальних причинах ненасильницької смерті. ДКМП діагностується у 60% випадків серед усіх видів кардіоміопатій (Рябенко Д.В., 2010; Шостак Н.А., 2012).

Разом з тим, існуючі розбіжності з питань визначення кардіоміопатій і відсутність чітких діагностичних критеріїв ДКМП, що зумовлено недостатнім вивченням як причин виникнення хвороби, так і особливостей патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування вторинних кардіоміопатій, обумовлюють труднощі проведення епідеміологічних досліджень, у зв'язку з чим точні дані про поширеність ДКМП відсутні, тому більшість досліджень носять ретроспективний характер і ґрунтуються на аналізі лише морфологічно точно встановлених діагнозів без урахування ранніх стадій хвороби. А саме клінічною особливістю ДКМП є тривалий латентний перебіг захворювання. На ранніх етапах цього

процесу наявна латентна дилатація камер серця, проте клінічна симптоматика тривалий час є доволі незначною. Хворі можуть відмічати лише слабкість, втомлюваність і помірну задишку, але не надають цьому значення і, відповідно, не отримують своєчасного і адекватного лікування..

Ще однією проблемою діагностики дилатаційних кардіоміопатій є недостатня проінформованість лікарів щодо частоти вторинних кардіоміопатій, особливо щодо патологій міокарда внаслідок токсичних впливів зовнішнього середовища і умов праці. На жаль, лікарі рідко з'ясовують професійний маршрут і умови праці пацієнтів, наявність шкідливих звичок, тому не враховують небезпеку токсичного впливу ксенобіотиків і алкоголю на міокард, і зв'язку з чим рідко діагностують вторинні кардіоміопатії.

Останнім часом все частіше обговорюється роль різноманітних шкідливих факторів у розвитку ураження міокарда. Особливе значення мають токсичні впливи, серед яких найбільш вагомими є надмірне вживання алкоголю, кардіотоксичність медикаментів та професійні шкідливості, в тому числі контакт із ксенобіотиками (Зербіно Д.Д., 2000-2010; Кияк Ю.Г., 2005-2015).

Саме цим актуальним питанням з проблеми некоронарогенних уражень міокарда присвячено дисертаційне дослідження Юзич І. А., в якому висвітлюються особливості клінічних проявів вторинних ДКМП в залежності від їх етіології, вивчено окремі патофізіологічні механізми розвитку, виникнення і прогресування окремих клінічних синдромів даної патології, що дозволяє суттєво підвищити ранню діагностику хвороби і своєчасно застосувати адекватні програми лікування і профілактики патологічного процесу.

Тому вважаю, що дисертаційна робота Юзич І. А. є актуальною, своєчасною та важливою для розвитку сучасної теоретичної та практичної медицини.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Юзич І.А. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості механізмів

розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця у залежності від факторів ризику» (№ держреєстрації 0110U000124, 2011-2015 рр.), співвиконавцем якої є дисертант.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність та новизна. Автором проведено достатній об'єм сучасних клінічних досліджень, а саме обстежено 103 пацієнти із вторинними ДКМП та 20 здорових людей контрольної групи. Обстежені розподілені в чотири репрезентативні групи співставимі за віком та статтю. До першої групи ввійшло 27 пацієнтів(18 чол і 9 жін) ДКМП у яких була зумовлена професійними шкідливостями. Другу групу склали 30 хворих(26 чол і 4 жін) з алкогольною ДКМП. В третю(ішемічна ДКМП) і четверту(змішані ДКМП) групи включено відповідно 21 і 25 пацієнтів.

Лабораторні та інструментальні дослідження виконано за сучасними технологіями. Здійснено комплексну порівняльну оцінку клінічного перебігу, даних електрокардіографії, показників ремоделювання серця, ендотеліальної дисфункції та системного запалення у пацієнтів із вторинними ДКМП професійно-зумовленого(I група), алкогольного(II група), ішемічного(III група) та змішаного генезу(IV група). Використані методики широко використовуються в наукових дослідженнях, є адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень дослідження. До обговорення залучено достатню кількість літературних джерел(228 посилань).

Вірогідність результатів підтверджено статистичною обробкою отриманих даних за допомогою комп'ютерного аналізу (програма «Статистика», версія 10 для Windows), що дало змогу дисертанту оцінити середні значення, їхні стандартні помилки, коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена, критерії достовірності Ст'юдента, Фішера та виявити ряд залежностей, які мають ознаки нових наукових даних.

В цілому можна заключити, що використання автором достатнього об'єму клінічного матеріалу, методологічно вірний розподіл хворих на групи та застосування сучасних діагностичних систем дозволили Юзич І. А. отримати

достовірні результати і зробити аргументовані висновки. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані автором, є логічними, обґрунтованими і достовірними.

4. Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з'ясовано, що клінічний перебіг вторинних ДКМП відрізняється у залежності від етіологічних чинників та патофізіологічних механізмів розвитку, які суттєво впливають на ремоделювання серця та прояви і прогресування окремих синдромів.

Автором встановлено наступні особливості клінічних та лабораторно-інструментальних проявів окремих вторинних кардіоміопатій:

У пацієнтів із ДКМП професійно-зумовленого генезу найчастіше спостерігається ізольована дилатація лівого шлуночка та мікроальбумінурія, схильність до серцевої астми і набряку легень.

У пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу найбільш часто діагностується ізольована дилатація правого шлуночка, найнижчі показники мікроальбумінурії, помірне зниження фракції викиду і вольтажу ЕКГ у стандартних відведеннях. У той же час, показники прозапальних цитокінів при ДКМП алкогольного генезу мають найвище значення з-поміж усіх інших груп.

У пацієнтів із ДКМП ішемічного генезу найнижчі показники системного запалення.

У пацієнтів із ДКМП змішаного генезу спостерігаються найнижчі значення ФВ ЛШ, вольтажу ЕКГ у стандартних відведеннях, найбільші розміри усіх камер серця, індекс маси міокарда та показники мікроальбумінурії. Схильність до виникнення фібриляції передсердь у цих хворих найвища.

Виявлено ряд характерних ЕКГ-ознак дилатації лівого і правого шлуночків.

Вперше виявлено, що чоловіки, порівняно з жінками, хворіють на вторинні ДКМП у більш молодшому віці, крім того, у чоловіків хвороба супроводжується значнішою дилатацією камер серця.

Про пріоритетність і новизну отриманих автором наукових результатів свідчать наявність у Юзич І.А. двох Патентів України на корисну модель.

5. Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційного дослідження Юзич І.А. дозволяють покращити ранню діагностику та диференційну діагностику вторинних ДКМП професійно-зумовленого, алкогольного, ішемічного та змішаного генезу. Отримані дані вказують на доцільність та важливість визначення у пацієнтів показників МАУ і маркерів системного запалення, що дозволяє найбільш об'єктивно оцінити стан хворих із вторинними ДКМП та прогнозувати їх перебіг..

Уточнення етіологічних факторів ризику розвитку ДКМП та їх усунення на підприємствах, де є шкідливі умови праці, дозволять суттєво зменшити захворюваність на кардіоміопатії і будуть сприяти збільшенню тривалості життя.

Отримані результати впроваджені у лікувальну роботу кардіологічного, інфарктного та терапевтичного відділень Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, терапевтичного відділення 10-ї лікарні м. Львова, терапевтичного відділення Львівської обласної лікарні позалегенових форм туберкульозу, терапевтичного відділення Пустомитівської центральної районної лікарні, терапевтичного відділення Луцької міської клінічної лікарні, у навчальний процес на кафедрах сімейної медицини ФПДО і терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

6. Повнота викладу результатів дисертації у наукових працях. За темою та матеріалами дисертації автором опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей, в тому числі 1 закордонна, 4 у фахових виданнях України, 1 оглядова, 7 тез у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій; а також отримано 2 Патенти України на корисну модель. 2 статті є одноосібними.

З урахуванням завдань дослідження всі розділи дисертації висвітлені Юзич І.А. в наукових працях. Автореферат дисертації повністю відображає основні положення роботи.

7. Оцінка змісту та структури дисертації. Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту, з яких 121 сторінку займає основний текст, і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (228 найменувань, з них 105 кирилицею та 123 латиною) і додатків. Текст ілюстрований 32 таблицями та 40 рисунками. У кінці кожного розділу результатів власних досліджень наведені публікації автора, які відображають наявність представленої дисертаційного матеріалу в опублікованих роботах.

Вступ викладено на 8 сторінках, у ньому висвітлено актуальність вивчення питання вторинних ДКМП, зв'язок теми із науковими програмами, мету і завдання дослідження, вказано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта, апробацію результатів дисертації, кількість публікацій та обсяг і структуру роботи. Із «Вступу» випливає, що результати виконаної роботи широко впроваджені в клінічну та педагогічну вузівську практику, а також обговорені на наукових форумах.

Розділ 1 «Сучасний погляд на вторинні дилатаційні кардіоміопатії (огляд літератури)»(24 стор., 20% від об'єму дисертації) має аналітичний характер і складається із 5 підрозділів. Підрозділ 1.1 включає загальні особливості клінічних проявів різних форм вторинних ДКМП, а у наступних підрозділах висвітлено особливості їх діагностики. У підрозділі 1.2 висвітлено особливості ехокардіографічних показників ремоделювання при вторинних ДКМП, підрозділ 1.3 присвячений особливостям електрокардіографічної діагностики, у підрозділі 1.4 наведені дані щодо частоти виявлення мікроальбумінурії при ДКМП. У підрозділі 1.5 описано значення запальної активації у розвитку і прогресуванні серцевої недостатності при дилатаційних кардіоміопатіях.

Проведений аналіз літератури вказує на розуміння дисертантом складності досліджуваної проблеми. Розділ написано з використанням достатнього обсягу вітчизняних та іноземних літературних джерел і наукових публікацій останніх років.

Результати досліджень, які представлені в розділі, викладені в 1 публікації.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження»(7 стор.) складається із 3 підрозділів і включає загальну характеристику хворих, їх детальний опис та поділ на групи. Дисертантом наведено нормативні документи, згідно яких проводилась верифікація діагнозу. Тут наведені методи дослідження пацієнтів, а саме клінічні (первинний огляд та з'ясування професійного маршруту; наявність чи відсутність шкідливих звичок, їх тривалість та кількісна оцінка), функціональні (ЕКГ, ЕхоКГ), інвазивні (коронарографія, мультidetекторна комп'ютерна томографія-коронарографія), лабораторні (визначення показників мікроальбумінурії) та імунологічні (дослідження рівнів прозапальних цитокінів – ФНП-а, ІЛ-6 та ІЛ-8). Також наведені методи статистичної обробки результатів та оцінка їх достовірності.

Обсяг клінічного матеріалу та використані методи дослідження є сучасними, інформативними та достатніми для вирішення поставлених завдань.

Розділ 3 «Клініко-функціональні особливості перебігу серцевої недостатності у хворих з дилатаційними кардіоміопатіями»(14 стор.) складається із 3 підрозділів. У ньому наведено клінічну характеристику перебігу вторинних ДКМП, порівняно їх перебіг в залежності від генезу ДКМП, а також порівняно гендерні особливості перебігу. Розділ закінчується коротким резюме, в якому чітко висвітлено основні результати.

Виявлено, що чоловіки хворіють на вторинні ДКМП у більш молодшому віці, порівняно з жінками, проте середній вік захворювання пацієнтів не залежить від етіології ДКМП.

Встановлено також, що клінічний перебіг вторинних ДКМП відрізняється у залежності від етіологічних чинників та патофізіологічних механізмів розвитку ремоделювання серця та інших клінічних синдромів. Так, при ДКМП професійно-зумовленого генезу у пацієнтів частіше виникають серцева астма і набряк легень, при ДКМП алкогольного генезу – гіпертензивні кризи і синусова тахікардія, а при поєднанні декількох шкідливих факторів – найтяжчий перебіг

захворювання. Схильність до фібриляції передсердь є характерною для ДКМП професійно-зумовленого і алкогольного генезу.

Результати розділу опубліковані у 6 наукових працях.

Розділ 4 «Результати ремоделювання серця у пацієнтів із дилатаційними кардіоміопатіями»(18 стор.) також складається із 3 підрозділів, містить результати щодо особливостей ремоделювання камер та стінок і розрахунок типів геометрії серця у пацієнтів із вторинними ДКМП. Результати цих показників порівняні у гендерних групах, в залежності від генезу ДКМП, а також від наявності у пацієнта синусового ритму або ж фібриляції передсердь.

Виявлено, що найчастішим типом ремоделювання при вторинних ДКМП є ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Встановлено, що для ДКМП алкогольного генезу характерне помірне зниження фракції викиду лівого шлуночка, в той же час як при ДКМП змішаного генезу спостерігається її значне зниження(нижче 40%). При цьому фракція викиду інтенсивніше зменшується за наявності фібриляції передсердь у порівнянні із синусовим ритмом. При ДКМП алкогольного генезу частіше виникає ізольована дилатація правого шлуночка, при ДКМП професійно-зумовленого генезу – ізольована дилатація лівого шлуночка. Найвищі показники дилатації камер серця діагностуються у пацієнтів із ДКМП змішаного генезу.

Результати розділу опубліковані в 1 науковій праці.

Розділ 5 «Особливості результатів електрокардіографічного обстеження у хворих на вторинні ДКМП»(14 стор.) складається із 4 підрозділів. У ньому детально описано ЕКГ-особливості перебігу вторинних ДКМП та їх кореляцію з ехокардіографічними показниками. У підрозділі 4.4 досліджено і виділено ЕКГ-ознаки дилатації лівого, правого і обох шлуночків та проілюстровано прикладами. Розділ закінчується коротким резюме, яке містить результати дослідження.

Результати розділу опубліковані у 4 наукових працях, дві з яких є патенти України на корисну модель.

Розділ 6 «Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на вторинні дилатаційні кардіоміопатії»(5 стор.) складається із 2 підрозділів і містить результати обстеження на наявність мікроальбумінурії у пацієнтів із вторинними ДКМП, порівняно їх в залежності від генезу ДКМП та водія ритму серця.

Виявлено, що відсутність білка у сечі найчастіше спостерігається у пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу, а найрідше – при ДКМП змішаного генезу. Показники мікроальбумінурії є вищими у пацієнтів із змішаними ДКМП, а також за умови наявності фібриляції передсердь.

Результати розділу опубліковані у 2 наукових працях.

Розділ 7 «Показники системної запальної відповіді у хворих на вторинні дилатаційні кардіоміопатії»(6 стор.) містить результати дослідження рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8) у сироватці крові пацієнтів, а також їх порівняння в залежності від генезу ДКМП та водія ритму серця.

Встановлено, що при вторинних ДКМП наявні ознаки системної запальної відповіді, що проявляється підвищенням рівнів прозапальних цитокінів у крові. При наявності у пацієнтів ФП рівні ФНП-α, ІЛ-6 і ІЛ-8 зростають майже вдвічі, на відміну від пацієнтів із синусовим ритмом.

Рівні всіх прозапальних цитокінів максимально збільшуються при ДКМП алкогольного генезу, дещо менше рівні ФНП-α і ІЛ-6 зростають – при ДКМП професійно-зумовленого генезу, а рівень ІЛ-8 – при ДКМП змішаного генезу. Найменше зростання рівнів прозапальних цитокінів спостерігається при ДКМП ішемічного генезу.

До змісту розділів 6 і 7 зауважень немає, але враховуючи їх невеликий об'єм і спорідненість представленого матеріалу, то, на нашу думку, їх було б доцільніше об'єднати в один розділ.

Розділ "Аналіз та узагальнення одержаних результатів" (11 стор.) викладено достатньо переконливо, послідовно та обгрунтовано. У цьому розділі дисертант виносить на обговорення отримані результати проведених досліджень, які підтверджують покращення діагностики вторинних ДКМП.

Даний розділ написаний із залученням до інтерпретації та аналізу власних наукових результатів, даних літератури вітчизняних та закордонних авторів.

У розділі лаконічно висвітлені результати дослідження, отримані при виконанні дисертації згідно до поставлених завдань, а також співставлено результати власних досліджень з даними інших наукових шкіл, що дозволяє впевнено рекомендувати основні положення дисертації до впровадження в клінічну практику.

Висновки відображені у 6 основних наукових положеннях, які логічно впливають з результатів дослідження, повною мірою відповідають сформульованим завданням та мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення, що дозволяє використовувати результати роботи в практичній медицині.

Практичні рекомендації є важливими для впровадження у практику з метою покращення діагностики та диференційної діагностики вторинних ДКМП.

Список використаних джерел літератури оформлений згідно вимог містить 228 найважливіших вітчизняних(104) та закордонних(124) публікацій.

8. Автореферат повністю відповідає суті, змісту і структурі дисертації та відображає її головні положення.

9. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Принципових недоліків та зауважень щодо прорецензованої дисертаційної роботи І.А.Юзич немає, дисертація повністю відповідає вимогам ДАК до кандидатських дисертацій.

Разом з тим, вважаю доцільним в науковій дискусії обговорити наступні проблемні питання та наукові положення:

1. У своїй роботі Ви присвятили окремий розділ(5) дослідженню специфічності ЕКГ-ознак дилатації окремих відділів(камер) серця при вторинних ДКМП та їх кореляцію з відповідними ЕхоКГ-параметрами. Разом з тим відомо, що зубці та інші елементи

кривої ЕКГ відображають сумарні електричні потенціали кардіоміоцитів і їх величина(потенціалів) залежить як від кількості кардіоміоцитів, так і від їх функціонального стану, який в свою чергу залежить від метаболічних, токсичних, нервових, гуморальних та інших впливів. При цьому більшість дослідників використовують зміни потенціалів ЕКГ в якості критеріїв діагностики гіпертрофії відділів міокарда, а не дилатації камер. Тому виникає питання, чи доцільно говорити про специфічність ЕКГ-критеріїв дилатації камер серця при вторинних ДКМП?

2. Який патофізіологічний механізм розвитку мікроальбумінурії у хворих на вторинні ДКМП, чи залежав цей показник від стадії та ступеня серцевої недостатності і як Ви пояснюєте найбільшу частоту виявлення МАУ у хворих на ДКМП змішаного генезу?

Одночасно хочу підкреслити, що вказані зауваження не носять принципового характеру і не знижують загальної цінності дисертації, як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Юзич Іванни Андріївни "Клініко-функціональна діагностика і патофізіологічні механізми виникнення вторинних дилатаційних кардіоміопатій", представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є актуальним, завершеним та самостійним дослідженням, яке присвячене вирішенню актуального завдання сучасної кардіології, вдосконалення діагностики вторинних ДКМП на основі вивчення змін етіологічних, клінічних, електрокардіографічних і ехокардіографічних, а також імунологічних показників та механізмів патогенезу вторинних дилатаційних кардіоміопатій.

За актуальністю, науковою новизною, достовірністю, обґрунтованістю отриманих результатів дослідження та практичною значимістю, дисертація

відповідає вимогам пункту 11 Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» та паспорту спеціальності «кардіологія», тому її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

*Завідувач кафедри екстреної та невідкладної
медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені І.Я. Горбачевського»,
Заслужений діяч науки і техніки України,
Доктор медичних наук, професор М.І. Швед*



Підпис проф. Шведа М.І. засвідчую:

16.05.2016р.



Особистий підпис

підпис

Помічник ректора з кадрових питань
Тернопільського медичного університету

