

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького **Федорова Юрія Володимировича** на дисертаційну роботу **Баранової Оксани Леонідівни** на тему: «Кальцифікація аортального клапана: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу», представлену до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

У Європі та Північній Америці аортальний стеноз (АС) є найбільш поширеною набутою вадою серця, і кальцифікація аортального клапана є причиною близько 80 % випадків стенозу [H. Baumgartner et al., 2017]. Зважаючи на тенденцію до збільшення тривалості життя, у розвинених країнах АС стає найчастішим показанням до хірургічних втручань на клапанах серця та катетерних втручань при структурних захворюваннях серця. При тому, що оперативне втручання показане при появі симптомів АС, менеджмент безсимптомного АС і кальцифікації аортального клапана без ознак стенозування є доволі суперечливим. Описане підвищення кардіоваскулярного ризику при наявності кальцифікації аортального клапана, при цьому обговорюється вплив спільних для атеросклерозу та кальцифікації факторів ризику та вплив супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС). Окремі дослідники пропонують виділяти фенотипи АС, зокрема залежно від наявності супутньої ІХС, із різними факторами ризику, і відповідно із різними превентивними стратегіями [J. Ljungberg, 2018].

Кальцинуюча хвороба клапанів серця вже тривалий час розглядається як активний процес і досліджуються можливості медикаментозного впливу. Актуальні на сьогодні рекомендації не визначають ефективні фармакотерапевтичні засоби для сповільнення прогресування спричиненого

кальцифікацією АС, тільки наголошується на необхідності корекції кардіоваскулярних чинників ризику. Це підтверджують дані Шведського національного реєстру, які свідчать про зменшення поширеності зумовленого кальцифікацією АС поряд із зниженням частоти реєстрації гострого інфаркту міокарда та серцевої недостатності, що пов'язують зокрема із активним впливом на кардіоваскулярні чинники ризику [A. Martinsson et al., 2015].

Дані досліджень демонструють наявність двох фаз прогресування АС, із різними чинниками, що мають вплив на початковій стадії та в стадії вираженої кальцифікації. Так, позитивний вплив статинів на сповільнення прогресування АС було показано в субдослідженні SEAS саме в підгрупі пацієнтів з початковими стадіями АС, тоді як при наявності середньоважкого та важкого стенозу гіполіпідемічна терапія не чинила значимого впливу.

Враховуючи вищезазначене, пошук та уточнення ранніх ознак несприятливих варіантів перебігу КХКС, зокрема, формування стенозу аортального клапана, є доцільним, і тема дисертаційного дослідження є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними і регіональними науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 (керівник є завідувачем цієї кафедри) Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Патогенетичні паралелі між нейро-гуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0114U007197). Здобувач є співвиконавцем зазначеної теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційне дослідження виконане на достатньому клінічному матеріалі – до першого етапу дослідження було включено 4000 пацієнтів з

серцево-судинною патологією, до другого – 982 пацієнта з та без наявності КХКС, та до третього – 124 пацієнта з КХКС. Метою першого етапу дослідження була оцінка поширеності КХКС у стаціонарних кардіологічних хворих (скринінгове дослідження), на другому етапі оцінювали особливості ураження клапанів серця та міокарда і наявність асоціативних зв'язків із супутніми захворюваннями та станами, зокрема окремо було проаналізовано поширеність ІХС та важкість атеросклеротичного ураження вінцевих артерій, для чого використовували дані аортовентрикулокоронарографії. Метою третього етапу дослідження був пошук чинників, асоційованих із наявністю АС у пацієнтів із КХКС, для чого було проведено ряд лабораторних та інструментальних досліджень. Дослідження проводились за сучасними методиками. На всіх етапах дослідження дані аналізували окремо у чоловіків та жінок для виявлення можливих статевих особливостей.

Використані в роботі методи дослідження є сучасними та адекватними і дозволили в повній мірі вирішити поставлені завдання. Дослідження проведено на достатньому методичному та технічному рівні.

На всіх етапах виконання роботи достовірність первинного матеріалу перевірена. Для проведення аналізу використовувались сучасні стандартизовані статистичні методи, адекватні поставленим завданням, що дало змогу отримати вірогідні та обґрунтовані результати. Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко, логічно впливають із отриманих автором даних.

Таким чином, основні наукові положення роботи, висновки і практичні рекомендації є достовірними та належною мірою обґрунтованими.

Наукова новизна та практична цінність основних наукових положень та одержаних результатів дослідження.

Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну. Проведене дослідження спрямоване на удосконалення ведення пацієнтів з КХКС для виділення груп ризику формування тих варіантів перебігу захворювання, які

потребуватимуть більш ретельного спостереження і корекції підходів до лікування.

Проаналізовано поширеність різних варіантів КХКС (ізольованої кальцифікації аортального клапана, супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана, поєднаної кальцифікації аортального та мітрального клапанів) в когорті стаціонарних пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями і показано їх статеві та вікові особливості.

Досліджено особливості асоціації КХКС із такими поширеними серцево-судинними захворюваннями, як артеріальна гіпертензія (АГ) та ІХС. Якщо отримані дані щодо АГ є подібними до даних літературних джерел, то дані стосовно ІХС змушують звернути увагу на неоднорідність пулу хворих із КХКС в плані асоціації із атеросклеротичним враженням. Показано, з одного боку, відмінність поширеності ІХС у пацієнтів із КХКС залежно від наявності АС, а, з іншого боку, роль кальцифікації як фактора, асоційованого із більш важким атеросклерозом вінцевих артерій. Запропоновано спосіб прогнозування важкості атеросклеротичного ураження великих коронарних судин.

Виділено сукупність клінічних, інструментальних та біохімічних ознак, властивих для пацієнтів із ризиком стенозування аортального клапана та порушень провідності і запропоновано виділяти групи ризику серед пацієнтів із КХКС. Визначено значення лабораторних показників, асоційованих із наявністю АС у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана, що може бути використано для диференційного підходу до ведення таких пацієнтів.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність лікувальних закладів Хмельницької та Вінницької областей та в навчальний процес.

Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог щодо оформлення дисертації.

Дисертація має загальноприйняту структуру і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та

практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 252 сторінках друкованого тексту, з яких 158 сторінок складає основний зміст, ілюстрована 47 таблицями та 34 рисунками.

У вступі дисертантом викладено актуальність проблеми, чітко сформульовано мету та завдання дослідження, представлено наукову новизну та практичну значимість.

В розділі 1 «Огляд літератури» подано аналіз літературних даних, викладено сучасні погляди на патогенез КХКС та її варіанти перебігу. Висвітлено дані, стосовно яких немає єдиної думки дослідників та які потребують подальшого дослідження.

В розділі 2 «Матеріали та методи» дисертантом описано особливості дизайну проведеного дослідження, висвітлено характеристику кожного з етапів, викладено методи дослідження та методи статистичного аналізу одержаних результатів.

Розділ 3 «Поширеність кальцифікації аортального клапана у хворих із серцево-судинною патологією (відкрите когортне скринінгове дослідження)» містить аналіз поширеності КХКС та серцево-судинних захворювань, на тлі яких було діагностовано кальцифікацію. Подано статеві та вікові особливості різних варіантів КХКС (ізольоване ураження аортального клапана, наявність супутнього ураження кільця мітрального клапана). Описано закономірні відмінності в поширеності КХКС залежно від наявності АГ.

У розділі 4 «Оцінка ураження серцево-судинної системи та наявності асоціативних зв'язків із супутніми захворюваннями і станами у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана (порівняльний аналіз)» подано результати аналізу особливостей перебігу ІХС та важкості атеросклерозу вінцевих артерій залежно від варіанту КХКС (наявність АС, поєднане ураження аортального та кільця мітрального клапанів). Розроблено спосіб прогнозування важкості атеросклерозу коронарних артерій у пацієнтів, що мали покази до коронарографії. Проаналізовано особливості структурно-функціональних змін

міокарда, ремоделювання міокарда лівого шлуночка та наявних клапанних порушень у пацієнтів з КХКС залежно від статі.

Розділ 5 «Гендерні особливості змін біохімічних показників залежно від наявності стенозу аортального клапана у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана» містить результати дослідження гендерних особливостей змін біохімічних параметрів, залежно від наявності АС у пацієнтів з КХКС.

В розділі 6 «Гендерно-вікові особливості перебігу кальцифікації аортального клапана, зв'язок з різними клінічно-інструментальними чинниками» викладено результати пошуку чинників та їх статевих особливостей, асоційованих у пацієнтів на КХКС із наявністю стенозування аортального клапана. Описано різницю у чинниках залежно від стадії захворювання (початкова стадія формування АС чи виражений стеноз). Проаналізовано чинники, що асоціюються у пацієнтів з КХКС із наявністю гемодинамічно значимих порушень провідності.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить ретельний аналіз одержаних результатів та співставлення їх з даними літературних джерел.

Висновки й практичні рекомендації сформульовані коректно і логічно, відповідають поставленим меті та завданням.

Список літератури містить 178 джерел (27 кирилицею, 151 латиницею), з достатньою кількістю сучасних (давниною до 5 років).

Автореферат ідентичний вмісту дисертації, повною мірою відображає основні наукові положення дисертаційного дослідження.

Таким чином, наукові положення рецензованої роботи мають достатній рівень обґрунтованості, новизну, відповідну достовірність та об'єктивність висновків і практичних рекомендацій.

Повнота викладу результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях. Кожен розділ, в якому описуються результати власних досліджень, завершується посиланням на публікації автора, в яких висвітлено результати

дослідження. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з яких 9 статей, в тому числі статті в закордонних виданнях, які індексуються в Scopus і PubMed, та 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конгресів і конференцій. Рівень оприлюднення дисертаційних матеріалів є достатнім.

Зауваження та побажання

У процесі рецензування дисертаційної роботи принципових зауважень не виникло. Дисертаційна робота викладена літературною українською мовою. Подекуди звертають на себе увагу дещо ускладнені граматичні конструкції, граматичні та стилістичні недоліки, проте їх наявність не зменшує значення і вагомість отриманих даних.

Оскільки деякі положення дисертаційної роботи є дискусійними, хотілося б почути відповіді на наступні запитання, які виникли в процесі роботи з дисертацією:

1. Чи може бути гіпертонічна хвороба незалежним фактором ризику розвитку КХКС?
2. Які, на Вашу думку, є перспективи медикаментозного лікування КХКС?
3. Які є особливості диференційної діагностики порушень провідності внаслідок КХКС та хвороби Лева?

Висновок

Дисертаційна робота Баранової Оксани Леонідівни на тему «Кальцифікація аортального клапана: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія», є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке вирішує одну з актуальних проблем сучасної кардіології, а саме підвищення ефективності прогнозування перебігу кальцифікації аортального клапана. За актуальністю, науковим рівнем та методичним забезпеченням, об'ємом проведеного дослідження, достовірністю результатів, науковою новизною та

практичним значенням дисертаційна робота Баранової Оксани Леонідівни повністю відповідає вимогам пунктів 9, 11 і 12 «Порядку присудження наукових ступенів» (затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

професор кафедри терапії № 1, медичної діагностики,
гематології та трансфузіології
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



Федоров Ю.В.

Засвідчую	
Провідний фахівець відділу кадрів ЛМНУ ім. Данила Галицького	