

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Федорова Сергія Валерійовича
на дисертаційну роботу Баранової Оксани Леонідівни
на тему: «Кальцифікація аортального клапану: гендерні особливості
перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного
статусу», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія

Актуальність теми дослідження.

Захворювання аортального клапану, за даними численних популяційних досліджень, є найбільш частою патологією в світі: складає 43% серед усіх проявів клапанної хвороби серця (Leopold L., 2013). У США дана патологія обумовлює 28000 смертей та 48000 госпіталізацій щорічно (Roger WL et al., 2012).

Кальцифікація аортального клапану – найбільш часта причина аортального стенозу, яка зустрічається в 26% населення віком понад 65 років, а у віці понад 85 років – у більше половини осіб (Bertazzo S et al., 2017).

Уперше описана в 1646 році французьким професором медицини Lazare Rivière при постмортальному дослідженні серця пацієнта, померлого внаслідок серцевої недостатності, дана патологія пройшла вагому еволюцію – від розуміння її як нормального процесу, асоційованого з віком, до захворювання, яке вимагає корекції. Відомо, що аортальний стеноз асоціюється з ~50% зростанням ризику гострого інфаркту міокарда та кардіоваскулярної смертності, а частота його прогресування складає ~1.7% у рік (Owen DS et al., 2010).

Кальцифікація аортального клапану (АК) не обмежується нативним аортальним клапаном: описана дисфункція біопротезного клапану внаслідок кальцифікації ділянок, які піддаються значному біомеханічному стресу (Shoen N et al., 2005). Ряд досліджень показали, що через 15 років після імплантації ймовірність структурної дегенерації протезованих клапанів складає 30-60%, головним чином, унаслідок кальцифікації (Ruel M et al., 2016).

В останні декади відмічається прогрес у розумінні патогенезу даної патології. У формування залучений комплекс різноманітних резидентних, циркулюючих клітин та клітин-попередників кісткового мозку. Останні внаслідок дисфункції набувають остеобласт-подібного фенотипу та секретують прокальцифікуючі фактори. Відбувається клітинна інфільтрація клапанів імунно-запальними клітинами, ангиогенез та неоваскуляризація, аберадна депозиція матриксу та фіброз, накопичення ліпідів тощо.

Однак, рандомізовані клінічні дослідження SEAS, SALTIRE та

ASTONOMER не показали очікуваного позитивного впливу на стримання аортального стенозу, навіть при 6-місячній терапії. Тому, пошук нових терапевтичних стратегій, у тому числі, таргетної антикальцифікуючої терапії з використанням катетерних систем доставки агентів чи клітин до клапанів є перспективним напрямком наступних досліджень.

Отже, враховуючи зазначене вище, можна вважати, що тема дисертації Баранової О.Л. «Кальцифікація аортального клапану: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу» - актуальна та має науково-теоретичне й практичне значення.

Метою дослідження було підвищення ефективності прогнозування перебігу кальцифікації АК на підставі вивчення гендерних особливостей захворювання, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети автором сформульовані 5 конкретних, добре аргументованих завдань.

Зв'язок теми дисертації з державними і регіональними науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР внутрішньої медицини №3 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). Дисертант є співвиконавцем зазначеної НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота Баранової О.Л. «Кальцифікація аортального клапану: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу» виконана на достатньому клінічному матеріалі: автором обстежено 4000 стаціонарних пацієнтів з серцево-судинною патологією (перший етап у вигляді відкритого когортного скринінгового дослідження), із яких для другого етапу дослідження скринінговано 839 пацієнтів із верифікованою кальцифікацією АК та 143 пацієнта без ознак кальцифікації клапанів серця.

Дослідження проведені на високому сучасному методичному та технічному рівні, їхня інформативність і вірогідність не викликають сумнівів. Використання таких методів обстеження дало змогу ретельно вивчити клініко-патогенетичні особливості розвитку та прогресування даної патології в обстежених хворих.

Достовірність первинного матеріалу перевірена на всіх етапах виконання роботи.

Наукові положення, висновки і рекомендації отримані автором за допомогою як стандартної параметричної, так і непараметричної варіаційної статистики, що забезпечує їхню обґрунтованість і вірогідність.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті й завданням, а висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. За допомогою проведених досліджень дисертанту вдалось встановити наукову новизну. Зокрема, вперше проаналізовані гендерно-вікові особливості поширення кальцифікації АК, супутньої кальцифікації КМК та АС у стаціонарних кардіологічних пацієнтів. Встановлені гендерні особливості ураження АК та структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів із кальцифікацією АК.

Уперше показані гендерні особливості асоціації важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин з кальцифікацією АК, супутньою кальцифікацією МК та АС та розроблений спосіб прогнозування тяжкості коронарного атеросклерозу у пацієнтів старше 40 років, які мали покази до аортовентрикулокоронарографії залежно від статі.

Уперше з'ясовані гендерно-вікові особливості асоціації клінічних, інструментальних та лабораторних показників на наявність порушень провідності у пацієнтів з кальцифікацією АК.

Доповнені наукові дані щодо чинників, асоційованих із наявністю АС у пацієнтів з кальцифікацією АК. Вперше виділено рівні лабораторних показників, асоційованих з наявністю АС у кардіологічних пацієнтів з кальцифікацією АК залежно від статі; запропонований алгоритм оцінки вірогідності АС у пацієнтів з кальцифікацією АК на основі клінічних, інструментальних та лабораторних даних залежно від статі.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований алгоритм спостереження за пацієнтами з кальцифікацією АК для своєчасного виявлення ознак стенозування АК. Показано фактори, які дозволяють виділити групу пацієнтів з кальцифікацією АК, які мають більшу вірогідність формування АС і потребують більш часті ехокардіоскопічної оцінки функції АК та вирішення питання про хірургічне лікування. Запропоновано лабораторні показники та їх рівні, окремо для чоловіків та жінок, які свідчитимуть про більшу вірогідність формування АС у пацієнтів з кальцифікацією АК. З'ясовані клінічні особливості та лабораторні зміни, що асоціюються у пацієнтів з кальцифікацією АК з більшою вірогідністю наявності порушень провідності і потребують моніторингу ЕКГ для своєчасного виявлення показів до імплантації штучного водія ритму (ШВР).

Загальна характеристика роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Дисертація викладена на 252 сторінках друкованого тексту, з яких 158 сторінок займає основний зміст, ілюстрована 47 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел налічує 178 посилань, з них 27 кирилицею та 151 латиницею.

У розділі «Вступ» здобувач доволі широко охарактеризувала суть проблеми, її соціально-економічне значення для держави, чітко сформулювала мету та завдання дослідження, розкрила його наукову новизну та практичну значимість.

Важливим за аналізом наукових даних по темі дослідження є розділ 1 «СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКИ». У ньому подані новітні результати багатьох досліджень, у тому числі й тих, хто займається цією проблемою в Україні. Важливо, що при цьому автор займає активну наукову позицію, полемізує з окремими дослідниками, робить висновки щодо встановлених і ще невстановлених положень.

Розділ закінчується коротким підсумком, який відображає актуальність дослідження.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» має 3 підрозділи, в яких здобувач досить детально описує представлений клінічний матеріал, наводить технологію рандомізації хворих, їхній розподіл по групах. Слід відмітити, що розподіл хворих проведений вдало – відповідно до поставлених завдань та мети дослідження.

Детально описані застосовані методики дослідження. Зокрема, крім загальноклінічних методів дослідження автором використано сучасні інструментальні та лабораторні методи діагностики.

Сучасний статистичний аналіз одержаних результатів із використанням статистичного пакету прикладних програм “Statistica” методами параметричного та непараметричного аналізу (у тому числі, лінійний множинний покроковий регресійний аналіз з побудовою рівняння регресії та метод бінарної логістичної регресії) дозволив забезпечити високу вірогідність одержаних результатів.

До цього розділу маю зауваження технічного характеру.

Розділ 3 «ПОШИРЕНІСТЬ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (ВІДКРИТЕ КОГОРТНЕ СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)». У даному

розділі автором проведено відкрите скринінгове дослідження 4000 пацієнтів із використанням трансторакальної ЕхоКГ. Встановлено поширення кальцифікації АК, її поєднання з кальцифікацією МК, вікові та гендерні особливості поширення даної патології та її зв'язок із артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця.

У цьому розділі слід відмітити окремі технічні огріхи щодо оформлення таблиць та рисунків.

Розділ, традиційно, закінчується підсумком.

Наступним є розділ 4 «ОЦІНКА УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА НАЯВНОСТІ АСОЦІАТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ З СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ І СТАНАМИ У ПАЦІЄНТІВ З КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА», який складається з трьох підрозділів.

Автором проведений аналіз особливостей клінічного перебігу ішемічної хвороби серця та стану коронарного русла залежно від типу ураження клапанів, наявності стенозу аортального клапана та статі; аналіз особливостей порушення функції клапанів у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності супутнього ураження кільця мітрального клапана та статі, а також - аналіз особливостей структурно-функціонального стану міокарду залежно від наявності кальцифікації аортального клапана, супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана, наявності стенозу аортального клапана та статі.

До цього розділу маю зауваження технічного характеру (окремі граматичні та стилістичні помилки, оформлення таблиць).

Розділ 5 «ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СТЕНОЗУ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦІЄНТІВ З КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА» описує гендерні особливості рівнів у крові ліпідів, СРП, сечової кислоти, загального та вільного оксипроліну і дезоксипіридиноліну; а також - індексу міцності кісткової тканини в хворих із кальцифікацією АК.

Розділ, традиційно, закінчується підсумком.

У розділі 6 «ГЕНДЕРНО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ЗВ'ЯЗОК З РІЗНИМИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ЧИННИКАМИ», який складається з двох підрозділів, автором чітко продемонстровані зв'язки кальцифікації АК з чинниками кардіоваскулярного ризику, супутніми серцево-судинним недугами та порушенням провідності.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач детально аналізує отримані нею результати, співставляючи їх при цьому з даними інших клінічних досліджень, виконаних за кордоном та в Україні,

висловлюється власна точка зору автора з цих питань. На підставі ретельно виконаного огляду літератури дано пояснення змін аналізованих параметрів, встановлено їхні взаємозв'язки між собою, логічно науково обґрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

Висновки (п'ять) сформульовані чітко, є конкретними і обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

На підставі отриманих наукових положень сформульовано 3 практичних рекомендації, що логічно завершують роботу.

Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК України. Матеріал викладений логічно, чітко. Таблиці відображають цифровий матеріал та доповнюють дані, викладені в тексті. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Внесок автора у виконання дослідження є визначальним. Автором самостійно обґрунтовані актуальність і необхідність проведеного дослідження, його мета і задачі. Особисто проведений аналіз наукової літератури за даною темою, клінічні обстеження, аналіз досліджуваних показників, лікування хворих. Автором самостійно виконана статистична обробка, аналіз і узагальнення отриманих результатів. Самостійно проведена підготовка наукових даних до публікації, написання й остаточне оформлення всіх розділів дисертаційної роботи, забезпечено впровадження результатів дослідження в практику. Висновки та практичні рекомендації узагальнені у співпраці з науковим консультантом.

Отже, наукові положення рецензованої роботи мають достатній рівень обґрунтованості результатами досліджень, які визначили безумовну новизну, відповідну достовірність і об'єктивність висновків та практичних рекомендацій.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 16 друкованих праць, із них 6 статей у фахових наукових виданнях України та 3 статті у зарубіжних фахових наукових виданнях, що включені до наукометричної бази Scopus, та 7 тез доповідей — у матеріалах науково-практичних конгресів та конференцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційного дослідження були представлені на IX Національному конгресі кардіологів (Київ, 2008 р.); X Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2009 р.); XII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2011 р.); Міжнародній науково-практичній конференції „Теоретичні та

практичні аспекти розвитку сучасної медицини” (Львів, 2017 р.); Міжнародній мультидисциплінарній конференції “Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland” (Стальова Воля, 2018 р.); ХІХ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2018 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries» (Люблін, 2019 р.)

Впровадження результатів роботи в практику. Матеріали даної роботи, практичні рекомендації та висновки можуть бути використані в практичній діяльності лікарів первинної ланки, терапевтичних, кардіологічних відділень обласних, районних, міських лікарень, а також у навчальному процесі у вищих навчальних медичних закладах.

Завершеність дисертаційної роботи та автореферату; зауваження щодо змісту та оформлення.

Дисертація є завершеним науковим дослідженням, актуальність, наукова та практична значущість якого не викликає сумнівів. Загальна оцінка роботи позитивна, проте виникли зауваження, які не є принциповими і не знижують якості роботи:

1. Мають місце окремі граматичні помилки
2. Деякі розділи перевантажені цифровим матеріалом

У порядку уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Який, на Вашу думку, ймовірний механізм розвитку порушення провідності в хворих із кальцифікацією АК та зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації?
2. Які ймовірні причини неефективності статинів при аортальному стенозі від повідно до результатів останніх рандомізованих клінічних досліджень?

Висновок

Дисертаційна робота Баранової Оксани Леонідівни «Кальцифікація аортального клапану: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 - кардіологія, є завершеною науковою роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу в галузі кардіології, а саме: підвищення ефективності прогнозування перебігу кальцифікації АК на підставі вивчення гендерних особливостей захворювання, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу пацієнтів. Робота оформлена згідно вимог, її висновки

і практичні рекомендації аргументовані, а результати перевірки на наявність академічного плагіату свідчать, що унікальність даної роботи складає 98,0%.

За актуальністю, науковим значенням, обґрунтованістю висновків і положень дисертація 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 наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри терапії і сімейної медицини
післядипломної освіти
Івано-Франківського
національного медичного
університету, д. мед. н.



Федоров С.В.

