

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України Долженко Марини Миколаївни на дисертаційну роботу Ярош Віталіни Олександрівни **“Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці: вплив довготривалої терапії спіронолактоном та триметазидином”**, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Проблема хронічної серцевої недостатності (ХСН) знаходиться в центрі уваги світової кардіологічної спільноти, що визначається пандемічним характером її поширеності, неухильним зростанням захворюваності, колосальними фінансово - матеріальними і ресурсними витратами. Незважаючи на суттєві успіхи в лікуванні ХСН з систолічною дисфункцією, прогноз захворювання відносно інвалідизації та прогнозованої тривалості життя залишається вкрай песимістичним. Актуальність ХСН із збереженою фракцією викиду (ФВ) визначається невстановленими механізмами розвитку, обмеженнями в діагностиці, невтішними результатами лікування. Значення цієї форми для геріатрії обумовлена роллю вікових змін в її розвитку, значимістю численних власне кардіальних і некардіальних факторів, в тому числі сполучених зі старечою поліморбідністю. ХСН являє собою найбільш патогенетично тісно обумовлене ускладнення артеріальної гіпертензії.

Місце альдостерона у розвитку серцево-судинної патології гіпертензивного та атеросклеротичного генезу обумовлене його чисельними ефектами, що окрім регуляції водно-сольового гомеостазу, включають прогіпертрофічні, проапоптичні, профібротичні, прооксидантні, прозапальні, протромботичні та проаритмогенні впливи. Позитивні результати

застосування антагоніста альдостерону спіронолактону у дослідженнях Aldo-DHF та TOPCAT виражались у покращенні якості життя хворих з ХСН зі збереженою ФВ та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), порушення якої лежить в основі виникнення та прогресування даного синдрому. Однак, в доступних літературних джерелах відсутні дані про вплив спіронолактону на стан судинного ендотелію, пружно-еластичні властивості магістральних артерій та циркадний профіль артеріального тиску (АТ) у хворих з ХСН зі збереженою ФВ.

Вивчення ефективності триметазидину у хворих з ХСН зі збереженою ФВ потребує спланованих досліджень, враховуючи можливість його застосування у хворих з ХСН ішемічного генезу. В основі дії триметазидину лежить корекція притаманних серцево-судинним захворюванням порушень окислювального метаболізму. Відсутність даних про можливі позитивні ефекти при поєднанні спіронолактону та кардіоцитопротектора триметазидина у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ визначила одне із завдань дослідження.

Актуальність дисертаційної роботи Ярош В.О. обумовлена тим, що в ній вивчалась можливість додаткового застосування препаратів спіронолактон та його комбінації з триметазидином для оптимізації лікування хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ), ускладненою ХСН зі збереженою ФВ на підставі комплексного вивчення їх впливу на клінічний перебіг захворювання та функціональний стан серцево-судинної системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана як фрагмент науково - дослідної роботи відділу клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» «Розробка нових методів лікування хворих літнього та старечого віку з артеріальною гіпертензією, асоційованою з серцево-

судинною патологією з використанням препаратів метаболічної та антифібротичної дії» (номер державної реєстрації 0112U000525). Автор була співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна отриманих даних. У дисертаційній роботі вперше представлено комплексну характеристику серцево-судинної системи хворих на ГХ, ускладнену ХСН зі збереженою ФВ. Встановлено високу частоту порушень циркадного ритму АТ, нічної гіпертензії, підвищеної варіабельності та швидкості ранкового підйому АТ у хворих з ХСН зі збереженою ФВ. Встановлено залежність між виразністю діастолічної дисфункції за показником E/E' та зниженням толерантності до фізичного навантаження.

Виявлено, що зростання локальної аортальної жорсткості за розрахунковим індексом жорсткості обумовлює зниження функціональних можливостей хворих з ХСН зі збереженою ФВ, що проявлялось у скороченні дистанції шестихвилинної ходьби. Водночас, погіршення ендотеліальної функції у хворих з ХСН зі збереженою ФВ в похилому віці, на відміну від хворих на неускладнену ГХ, асоціювало з більшим ступенем гіпертрофії ЛШ та вищим розрахунковим показником швидкості поширення пульсової хвилі.

За результатами аналізу 12-місячного лікування в трьох групах хворих з ХСН зі збереженою ФВ вперше встановлено, що на тлі співставного зниження АТ додавання спіронолактону в більшій мірі відновлює порушений добовий профіль АТ, зменшує масу міокарда ЛШ, знижує систолічний артеріальний тиск в легеневій артерії за рахунок більш виразного покращення діастолічної функції ЛШ. На відміну від групи хворих, що отримували симптоматичну терапію, лікування з додаванням спіронолактону призводило до зростання толерантності до фізичного навантаження, покращення якості життя хворих з ХСНЗФВ, що реєструвалось як через 6, так і через 12 місяців лікування. Додатковий внесок триметазидину в

позитивну динаміку хворих виражався в зниженні функціонального класу ХСН через 12 місяців лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що додаткове включення спіронолактону та спіронолактону з триметазидином до базисного симптоматичного лікування хворих з ХСН зі збереженою ФВ, призводить до більш виразної динаміки функціонального стану - зростання дистанції шестихвилинної ходьби та покращення якості життя. Включення триметазидину до схеми лікування супроводжувалось достовірним зменшенням функціонального класу ХСН.

Всі види терапії призводили до збільшення кількості пацієнтів з фізіологічним профілем АТ. Однак, тільки додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином зумовило статистично значуще зростання частки хворих з фізіологічним профілем АТ та відповідно зменшення частки хворих з недостатнім нічним зниженням АТ через 12 місяців лікування з повною ліквідацією інших патологічних профілів АТ.

Враховуючи викладене, дисертаційна робота Ярош В.О. може бути визнана, як така, що має актуальність, наукову новизну, практичне значення, а її результати можуть бути використані в закладах охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. В дисертаційній роботі чітко висвітлена актуальність проблеми, конкретно сформульовані мету та завдання дослідження. У роботі застосовані адекватні до поставлених задач методи обстеження, що відображають в повній мірі сучасний методичний рівень дослідження. Достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, винесених на захист, обумовлена правильно вибраним комплексом методичних підходів до вирішення поставленої мети, достатнім за обсягом клінічним матеріалом - обстежено та проаналізовано функціональний стан та параметри серцево-судинної системи 120 хворих.

Використовувались сучасні методи обстеження та статистичного опрацювання отриманих даних. Отримані результати проаналізовані та співставлені з даними літератури. Зроблені висновки та практичні рекомендації достатньо обґрунтовані та являють собою логічне завершення роботи. Достовірність результатів дослідження підтверджена статистичною обробкою отриманих даних з використанням відповідних методик і програм.

Таким чином, методичний рівень дисертаційної роботи Ярош В.О. є досить високим завдяки проведеному всебічному аналізу достатнього обсягу матеріалу з використанням сучасних статистичних методів.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота та автореферат є завершеним науковим рукописом та відповідають встановленим вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. За обсягом повний текст дисертації складає 183 сторінки машинописного тексту, робота ілюстрована 24 таблицями та 16 рисунками, список використаних джерел містить 189 літературних найменувань. Автореферат та наукові публікації дисертанта досить повно відображають основні положення дисертаційної роботи, отримані результати та висновки.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення. В анотації дисертаційної роботи українською та англійською мовами стисло представлені отримані результати дослідження. У вступі розкрито актуальність виконаної роботи, її зв'язок з науковою темою відділу клінічної та епідеміологічної кардіології, де виконувалася дисертація. Сформульовані мета і завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, показана наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача.

Обсяг огляду літератури відповідає встановленим вимогам та складається з трьох підрозділів та шести підпунктів. Посилання на літературні джерела

здійснювалось в алфавітному порядку. В літературному огляді обґрунтовується доцільність проведення комплексного дослідження серцево-судинної системи у хворих з ознаками ХСН зі збереженою ФВ, представлено аналіз діагностичних та терапевтичних обмежень, а також передумови використання спіронолактону та його комбінації з триметазидином у зазначеної когорти хворих.

В другому розділі надані основні етапи дослідження, критерії встановлення діагнозу ГХ та ХСН зі збереженою ФВ, основні критерії включення та виключення з дослідження, представлена клінічна характеристика обстежених хворих та їх розподіл на групи відповідно до схеми лікування, що застосовувалась. У підрозділі 2.2 детально, з посиланням на літературні джерела описані методики проведення ехокардіографічного дослідження, добового моніторування АТ, оцінки пружно – еластичних властивостей артерій та функціонального стану ендотелію.

В третьому розділі представлена порівняльна оцінка морфо-функціонального стану серця та системної гемодинаміки у хворих на ГХ (контрольна група) та ГХ з ознаками ХСН зі збереженою ФВ. Виявлено високу частоту концентричного типу гіпертрофії ЛШ у хворих з ХСН, на відміну від концентричного ремоделювання, що найчастіше виявлялось у хворих з ГХ.

В четвертому розділі проведено аналіз показників добового моніторування АТ, в п'ятому - оцінку пружно-еластичних властивостей магістральних артерій та функціонального стану судинного ендотелію у групах порівняння.

В останньому розділі власних досліджень розглядається вплив спіронолактону та його комбінації з триметазидином на функціональний стан серцево-судинної системи, показники добового моніторування АТ, переносимість фізичних навантажень за результатами тесту шестихвилинної ходьби та якість життя хворих на ГХ з ознаками ХСН зі збереженою ФВ. Основним науковим здобутком цієї частини роботи слід вважати покращення

якості життя хворих з ХСН та більш виразного зростання толерантності до фізичного навантаження під впливом терапії з використанням спіронолактону та його комбінації з триметазидином, а також нормалізацію центрального аортального тиску, регресу гіпертрофії ЛШ та зменшення виразності діастоїчної дисфункції, зниження систолічного тиску в легеневій артерії, покращення пружно-еластичних властивостей судин та функціонального стану судинного ендотелію. Додавання комбінації спіронолактону з триметазидином результувало вірогідним зменшенням функціонального класу ХСН та призводило до зростання швидкості клубочкової фільтрації.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок отриманих результатів. Розділ написано логічно, послідовно, усі положення аргументовані та підтверджуються фактичним матеріалом.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко та впливають з результатів проведених досліджень.

Дисертація Ярош В. О. є самостійною науковою працею. Результати роботи викладені у висновках та практичних рекомендаціях, які є обґрунтованими та відповідають встановленій меті та завданням дослідження. Основні положення роботи повністю відображені в авторефераті дисертації.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Результати роботи представлені в 14 наукових роботах. Опубліковано 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, з них 1 - одноосібна, 3 - у виданнях включених до міжнародних наукометричних баз; 1 стаття у закордонному спеціалізованому журналі, 2 статті в інших періодичних виданнях України; 6 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів та конференцій.

Недоліки, зауваження і побажання. Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи та автореферату Ярош В. О., окрім деяких стилістичних помилок та використання скорочень, що не є загальноприйнятими, не виникло.

В процесі ознайомлення з дисертацією до автора виникли запитання:

1. Що, на Вашу думку, зумовлює більш виражений ступінь гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ХСН зі збереженою ФВ в порівнянні з групою контролю?
2. Чи реєструвались у Вашому дослідженні побічні ефекти при застосуванні запропонованих схем лікування?

Слід зазначити, що поставлені запитання є дискусійними та жодним чином не зменшують наукову і практичну цінність кандидатської дисертації Ярош Віталіни Олександрівни.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ярош Віталіни Олександрівни “Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці: вплив довготривалої терапії спіронолактоном та триметазидином”, що була виконана в Державній установі «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» і подана до захисту у спеціалізовану раду Д 26.616.01 ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11 – кардіологія» вирішує важливу проблему кардіології – підвищення ефективності лікування хворих похилого віку з ГХ, що ускладнилась ХСН зі збереженою ФВ.

Таким чином, методичний рівень дисертаційної роботи, теоретична та практична значущість, наукова новизна, обґрунтованість висновків, повнота відображення отриманих даних в публікаціях відповідає вимогам «Порядку

присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а здобувач заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Заслужений лікар України,
завідувач кафедри кардіології
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України
доктор медичних наук, професор

М. М. Долженко М. М. Долженко



Г. С. С. С.