

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючої відділом клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Єни Лариси Михайлівни на дисертаційну роботу Тітова Євгенія Юрійовича «Діагностична значимість спекл-трекінг ехокардіографії в оцінці структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою», представлену до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.11 – кардіологія.

Актуальність дисертаційної роботи.

Гіпертонічна хвороба як найбільш поширена хронічна патологія, залишається однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем, що обумовлено високим ризиком розвитку ускладнень, серед яких чинне місце посідає серцева недостатність. Пандемічне зростання захворюваності на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, що спостерігається у світі, обумовлено як прогресуючим постарінням населення, так і поширеністю артеріальної гіпертензії. Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду залишається на даний час залишається патологією з недостатньо визначеними патогенетичними механізмами розвитку при різних її фенотипах, невтішними результатами лікування, постійним переглядом критеріїв оцінки порушень діастолічної функції лівого шлуночка. Саме тому особливої актуальності набувають питання ранньої діагностики порушень механічної діяльності серця, а саме його систолічної та діастолічної функції.

Незважаючи на стале визначення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) як центральної характеристики стану його систолічної функції, що набуває особливого значення в разі розвитку серцевої недостатності, цьому параметру бракує точності та відтворюваності. Новітні технології в області ультразвукового дослідження морфології та функції серця, зокрема спекл-трекінг ехокардіографія, дозволили розширити можливості щодо вивчення

тонких механізмів функціонування серця за рахунок оцінки геометрії скорочення лівого шлуночка в поздовжньому, циркулярному та радіальному напрямках.

Вище наведене засвідчує своєчасність та важливість дисертаційної роботи Тітова Є.Ю., в якій вирішуються питання щодо удосконалення ехокардіографічної діагностики раннього ремоделювання, порушень геометрії скорочення лівого шлуночка та лівого передсердя, діастолічної дисфункції лівого шлуночка, факторів зниження толерантності до фізичного навантаження за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою та в разі її обтяження серцевою недостатністю зі збереженою ФВ ЛШ є актуальними на сучасному етапі розвитку теоретичної та практичної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Представлена до захисту дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи «Взаємозв'язок ремоделювання лівого шлуночка, дисфункції мітрального клапана та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з різними серцево-судинними захворюваннями» (№ держреєстрації 0111U009326) яка виконувалась у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України Тітов Є.Ю. є співвиконавцем зазначеної науково -дослідної роботи.

Наукова новизна отриманих даних.

Наукова цінність роботи полягає у поглибленні уявлення щодо патогенетичних механізмів розвитку систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка на основі встановлення визначення порушень геометрії скорочення лівого шлуночка та лівого передсердя у хворих з неускладненою гіпертонічною хворобою та в разі її ускладнення хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Значущим в площині науково-практичної новизни є виявлений автором факт розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка за умови збереженої ФВ ЛШ, що засвідчує обмежену інформативність цього показника для оцінки механічної діяльності серця. Встановлено, що порушення механіки скорочення лівого шлуночка притаманне хворим на гіпертонічну хворобу навіть у відсутності гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Визначено, що ступінь ГЛШ та тип ремоделювання лівого шлуночка визначають важкість та поширеність порушень геометрії скорочення серця: зниження поздовжньої деформації лівого шлуночка, найбільш вразлива ланка механіки скорочення, зростає в разі концентричного ремоделювання та поєднується з порушеннями циркулярного скорочення і збільшенням апікальної ротації в разі концентричної та ексцентричної ГЛШ.

Вперше автором на основі результатів вивчення показників деформації лівого передсердя дана оцінка його кондуїтної, резервуарної та скоротливої функцій у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності та типу ГЛШ, розвитку серцевої недостатності зі збереженою ФВ ЛШ. Встановлено, що зниження поздовжньої деформації лівого передсердя виступає найбільш раннім маркером діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Автором доведено, що порушена геометрія скорочення лівого шлуночка асоціюється зі зменшенням величин показників деформації міокарда і збільшенням апікальної ротації з низькою толерантністю до фізичного навантаження, виявлений взаємозв'язок між зниженням толерантності до фізичного стресу та порушенням деформації лівих відділів серця хворих на гіпертонічну хворобу та серцеву недостатність зі збереженою ФВ ЛШ.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у розробці додаткових ехокардіографічних критеріїв оцінки систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка і лівого передсердя у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобою і в разі хронічної серцевої недостатності за збереженою ФВ ЛШ.

Заслужують на увагу і потребують впровадження в практичну діяльність розроблені та запропоновані діагностичні критерії для визначення ранніх порушень механічної діяльності серця при серцевій недостатності зі збереженою ФВ ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу: систолічна деформація лівого передсердя $< 27,5 \%$, поздовжня глобальна систолічна деформація лівого шлуночка $< 10 \%$ та рання діастолічна швидкість деформації лівого шлуночка $< 0,47 \text{ c}^{-1}$.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів не викликає сумнівів завдяки якісному відбору контингенту хворих і наявності контрольної групи здорових осіб, використанню сучасних високоінформативних методів дослідження, адекватних меті та завданням дисертації, статистичній обробці даних, аналізу результатів з огляду на дані наукової літератури.

Автором обстежена репрезентативна група – 128 особи, з яких 28 практично здорових осіб контрольної групи та 100 хворих на гіпертонічну хворобу, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Контрольна та основна група були співставні за віком та статтю. Верифікації діагнозу відбувалась згідно відповідних настанов МОЗ та рекомендацій Української асоціації кардіологів. В роботі чітко окреслені критерії включення і виключення. Обстежені хворі були розподілені на підгрупи відповідно завданням дослідження. Роботу виконано в дизайні одномоментного обстеження.

Для вирішення поставлених задач поряд з регламентованим клінічним, клініко-інструментальним та клініко-лабораторним обстеженнями (останнє включало визначення вмісту NT-proBNP в сироватці крові) автором реалізовано комплекс комплементарних сучасних високоінформативних ультразвукових методів дослідження – спекл-трекінг ехокардіографія та стрес-ехокардіографія з дозованим фізичним навантаженням.

Обробку даних виконано з використанням прикладних програм системи SPSS: поряд з реалізацією тестів Ст'юдента та ANOVA, кореляційного та регресійного аналізу, за допомогою методики ROC-кривих вираховували незалежні предиктори результуючого значення функції. Широкий спектр реалізованих статистичних методів забезпечив отримання обґрунтованих, достовірних результатів дослідження, на основі яких сформульовані основні положення дисертаційного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

Аналіз змісту, обґрунтованості, структури та обсягу дисертації та автореферату дозволяє констатувати, що вони повністю відповідають вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. Виконана робота відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11». Робота викладена державною мовою на 177 сторінках машинописного тексту. Її структура є традиційною і складається зі вступу (8 сторінок), огляду літератури (23 сторінок), опису матеріалу і методів дослідження (30 сторінок), чотирьох розділів викладенням та обговоренням результатів власних досліджень (63 сторінок), аналізу і узагальнення отриманих результатів (18 сторінок), висновків і практичних рекомендацій (4 сторінок) та переліку використаних джерел (24 сторінок). Перелік використаних джерел включає 182 найменувань, з яких 37 кирилицею та 145 латиницею.

Характеристика розділів дисертації, їх наукової новизни та практичного значення.

У вступі згідно вимогам до цього розділу представлені актуальність та обраної теми, чітко визначені мета і задачі дослідження, об'єкт, предмет і в стислій формі методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, сформульований особистий внесок здобувача, показано

зв'язок дисертаційного дослідження з плановою науково-дослідною роботою ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, наведені дані щодо апробації роботи, кількості публікацій у наукових фахових виданнях, дані про впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я.

В літературному огляді представлені роботи провідних вітчизняних та зарубіжних дослідників з приводу патогенетичних механізмів розвитку ускладнень у хворих з гіпертонічною хворобою, зокрема ремоделювання та гіпертрофії ЛШ, з подальшим порушенням його систолічної та діастолічної функції та розвитком хронічної серцевої недостатності. Достатньо переконливо обґрунтовано актуальність дослідження, використання показників глобальної систолічної деформації з метою вивчення процесів раннього ремоделювання ЛШ. В огляді дисертантом зроблено акцент на комплексному підході до вивчення літературних джерел, що мають безпосереднє відношення до завдань дисертаційної роботи.

У другому розділі наведена клінічна характеристика обстежених та методи дослідження, що дозволяють оцінити репрезентативність обстежених груп та їх відповідність меті та завданням дослідження. Автором детально описано вікові, антропометричні, клінічні параметри обстежених хворих, подано інформацію про перебіг захворювання, а також детермінанти виділення підгруп. Особливо слід наголосити на використанні новітніх ультразвукових методик, таких як стрес-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням та спекл-трекінг ехокардіографії, що дозволило дисертанту одержати нові дані щодо особливостей розвитку систолічної дисфункції, вивчити механізми формування серцевої недостатності порушень, глобальної скоротливості серця. Використання широкого спектру методів математичного аналізу, а саме порівняльного, кореляційного і регресійного, забезпечило високу достовірність отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячено вивченню взаємозв'язку геометрії скорочення серця з показниками його структурно-функціонального

стану. Результати аналізу свідчать про порушення геометрії скорочення лівого шлуночка в поздовжньому та циркулярному напрямках попри відсутність достовірних змін показників радіальної глобальної систолічної деформації та її швидкості у пацієнтів з різними типами ремоделювання лівого шлуночка навіть при збереженій ФВ ЛШ. Крім того, було виявлено, що у хворих з концентричним ремоделюванням скоротлива функція лівого передсердя була достовірно більшою у порівнянні з таким у хворих з нормальною геометрією. Концентричний та ексцентричний типи гіпертрофії лівого шлуночка асоціювались з дилатацією лівого передсердя, достовірним зниженням його резервуарної функції та зменшенням ранньої діастолічної швидкості деформації у порівнянні з такими у хворих з нормальною геометрією лівого шлуночка.

В четвертому розділі дисертаційної роботи проведено дослідження показників спекл-трекінг ехокардіографії у хворих з гіпертонічною хворобою при різному ступені ГЛШ. Було встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу показники повздовжньої деформації знижуються ще за відсутності ГЛШ, а при прогресуванні ремоделювання серця погіршуються циркулярна та радіальна її складові, збільшується систолічне закручування лівого шлуночка. Комплексний кореляційний аналіз показників повздовжньої глобальної систолічної деформації та ФВ ЛШ надав можливість стверджувати, що поздовжня деформація асоціюється зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка. Як переконливо свідчать отримані автором дані, що у чоловіків, що страждають на гіпертонічну хворобу та мають зниження толерантності до фізичного навантаження пов'язане зі зниженням поздовжньої деформації міокарда, збільшенням твісту лівого шлуночка, погіршенням діастолічної функції за рахунок зниження резервуарної та скоротливої функції лівого передсердя.

У п'ятому розділі встановлений взаємозв'язок показників спекл-трекінг ехокардіографії та добового моніторингу артеріального тиску (СТ). У хворих з недостатнім зниженням систолічного АТ в нічний час були виявлені порушення деформаційних процесів міокарда в поздовжньому напрямку, порушення

кондуктної та резервуарної функцій лівого передсердя, свідченням чого є достовірно менші середні величини показників ранньої діастолічної швидкості деформації лівого передсердя та систолічної деформації у порівнянні з такими в групі хворих з фізіологічним зниженням систолічного АТ в нічний час.

Основним науковим здобутком шостого розділу є наукове обґрунтування використання показників спекл-трекінг ехокардіографії в якості маркерів в ранній діагностиці серцевої недостатності зі збереженою ФВ ЛШ лівого шлуночка у хворих з гіпертонічною хворобою. Міжгруповий аналіз результатів стрес-ехокардіографії показав, що на противагу хворим з неускладненою гіпертонічною хворобою, в разі серцевої недостатності зі збереженою ФВ ЛШ відсутній приріст поздовжньої систолічної та діастолічної деформації лівого шлуночка, а також констатовано погіршення резервуарної та кондуктної функції лівого передсердя.

Висновки побудовано на основі отриманих автором результатів дослідження й сформульовано у відповідності до мети та задач дослідження. Висновки обґрунтовані, сформульовані логічно і послідовно на достовірних даних, вони конкретизують найбільш значущі результати дослідження і засвідчують вирішення поставлених задач і забезпечують повноту розкриття теми дисертації.

Аналіз змісту дисертації дозволяє стверджувати, що вона є завершеною самостійною науковою роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та вирішення науково-практичної проблеми – удосконалення ранньої діагностики ураження лівих відділів серця на основі виявлення порушення геометрії скорочення, систолічної та діастолічної функції, стану внутрішньосерцевої гемодинаміки за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії у хворих на гіпертонічну хворобу.

Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи.
За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, серед них 6 статей, у тому числі 5 у наукових виданнях, що внесені до переліку наукових

фахових видань України, публікація в яких зараховується до основних за темою дисертаційної роботи; тези наукових доповідей (6 тези), з яких 2 у зарубіжних виданнях. Публікації повністю відображають результати проведених досліджень і на їх основі зроблені висновки.

Основні результати дисертаційної роботи Тітова Є.Ю. були опрелюднені на національних та міжнародних наукових конференціях та зарубіжних конгресах: Європейському товаристві кардіологів у 2015р., Європейському товаристві гіпертензії у 2016 р.. Автореферат відображає основні положення дисертаційної роботи.

Таким чином, матеріали дисертації в повній мірі представлені у друкованих роботах, в достатній мірі обговорені на наукових форумах.

Недоліки, зауваження і побажання. При рецензуванні дисертації не виявлено недоліків цієї роботи, які б могли вплинути на результати дослідження, і не виникло принципових зауважень до її змісту та структури. Слід зауважити окремі граматичні та стилістичні помилки. Не слід ще раз надавати повну назву та аббревіатуру в тексті, якщо вони зазначені в переліку скорочень. Не слід повторювати цифри в тексті, якщо вони наведені в таблицях, слід чітко дотримуватись термінології. При обговоренні результатів в більшій мірі слід оперувати не назвами параметрів, а патофізіологічними процесами, що за ними стоять. У висновках має домінувати чітке патофізіологічне/клінічне смислове наповнення, а викладені цифрові значення параметрів, нести функцію обґрунтованості.

Дискусійні питання. З огляду на актуальність проблеми, новітні технології, використані автором при виконанні дослідження, хотілося би одержати відповідь на наступні питання:

1. Чим можна пояснити більшу інформативність величини поздовжньої систолічної деформації лівого шлуночка відносно інших показників деформації?

2. Чи доречно, на думку автора, використовувати спекл-трекінг ехокардіографію у кожного хворого з гіпертонічною хворобою? Якщо ні, то якими Ви вбачаєте показання для використання цього дослідження?
3. Діагностика серцевої недостатності зі збереженою ФВ ЛШ має свою специфіку – підтвердження діастолічної дисфункції. Найбільші невизначеності існують щодо «сірої зони». Як може спекл-трекінг ехокардіографія покращити діагностику порівняно з ехокардіографією з опцією тканинної доплерографії?

Слід відзначити, що поставлені запитання не зменшують наукових здобутків дисертанта і поставлені лише в дискусійному плані.

Недоліки, зауваження і побажання.

При рецензуванні дисертації не виявлено недоліків цієї роботи, які могли б вплинути на результати дослідження і не виникло зауважень до її змісту та структури. Слід зауважити окремі граматичні та стилістичні помилки. Не слід ще раз надавати цифрові значення в тексті, якщо вони представлені в таблицях або на рисунках. При обговоренні результатів в більшій мірі слід оперувати не назвами параметрів, а патофізіологічними процесами, що за ними стоять.

Висновок

Дисертаційна робота Тітова Євгенія Юрійовича на тему: «Діагностична значимість спекл-трекінг ехокардіографії в оцінці структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою», яка виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України та подана до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є самостійною, завершеною науковою розробкою, в якій отримано нові обґрунтовані результати, що роблять вагомий внесок у вирішення нагальної задачі кардіології – покращення діагностики ранніх порушень систолічної та

діастолічної функції серця на основі вивчення геометрії скорочення/розслаблення лівого шлуночка і лівого передсердя та факторів, що її зумовлюють, у хворих на гіпертонічну хворобу.

Таким чином, представлена дисертаційна робота Тітова Євгенія Юрійовича на тему: «Діагностична значимість спекл-трекінг ехокардіографії в оцінці структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою» за усіма параметрами – актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю отриманих результатів відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент,
завідувач відділу епідеміологічної
та клінічної кардіології
ДУ «Інститут геронтології
ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
доктор медичних наук, професор



Єна Л.М.

