

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професорки Риндіної Наталії Геннадіївни на дисертаційну роботу Вороненко Олени Сергіївни на тему: «Прогностичний вплив цукрового діабету 2-го типу на перебіг та лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота О.С. Вороненко присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми – прогнозуванню перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора (ЕКС). На сьогодні, відбувається значне зростання поширеності ЦД 2-го типу не тільки в Україні, а і в усьому світі. Доведено, що тривала гіперглікемія асоційована з розвитком клінічно значущих ускладнень: смерті від серцево-судинних захворювань, повної сліпоти, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок.

На даний час електрокардіостимуляція – є успішним методом лікування клінічно значущих брадіаритмій, та загальноприйнятою процедурою при відновленні атріовентрикулярної (АВ), між- і внутрішньошлуночкової синхронності, в поліпшенні функції лівого шлуночка (ЛШ) і в зворотному ремоделюванні ЛШ. Електрокардіостимуляція все частіше використовується у багатьох пацієнтів з високими функціональними класами (ФК) хронічної серцевої недостатності і сприяє поверненню до активного життя і збільшенню виживання. На жаль, імплантація постійного ЕКС не знімає потреби в медикаментозному супроводі пацієнтів з ХСН, а наявність супутньої

ендокринної патології у вигляді ЦД 2-го типу тільки ускладнює цю задачу.

Виходячи з цього, була сформульована мета дослідження — визначити та клінічно обґрунтувати особливості і прогностичні можливості впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Дисертаційне дослідження є актуальним, а напрямок, якому присвячене дослідження – перспективним.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Терапевтичний супровід пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами і кардіоресинхронізуючими пристроями» (номер державної реєстрації 0115U005080).

Наукова новизна роботи.

Встановлено, що імплантація постійного ЕКС сприяє нормалізації основних ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників, стану серцевого м'язу у пацієнтів на ХСН, як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього: через 12 місяців після імплантації відбувається вірогідне зростання фракції викиду (ФВ) ЛШ, зниження кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-систолічного розміру (КСР) та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (КДО ЛШ) у динаміці спостереження, але наявність метаболічної патології асоціюється з менш значною динамікою ФВ ЛШ.

Виявлено, що хоча ефективність ЕКС не залежить від типу СН (серцева недостатність зі збереженою/проміжною/зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ, СНпроміжФВ, СНзбережФВ)), наявність СНпроміжФВ у осіб із супутнім ЦД 2-го типу асоційована з тенденцією до відсутності відповіді на імплантацію ЕКС порівняно з ізольованим перебігом ХСН.

Визначено, що супутня артеріальна гіпертензія (АГ) чинить несприятливий вплив на перебіг ХСН: за наявності супутньої АГ високих градацій,

підвищеного систолічного артеріального тиску (САТ), зростає частота госпіталізації в ургентному порядку.

Встановлено, що у пацієнтів на ХСН та ЦД 2-го типу рівень глікемії натщесерце чинить значний вплив на КДО ЛШ до імплантації ЕКС, кінцево-систолічного об'єму ЛШ (КСО ЛШ) після імплантації ЕКС, також як проведення гіпоглікемічної терапії.

Отримано нові наукові дані про достовірні предиктори відповіді на імплантацію ЕКС у всіх обстежених пацієнтів є тип АВ-блокади, ішемічна хвороба серця (ІХС) та стадія АГ, фронтальний та горизонтальний кути α , кількісна та якісна характеристика ФВ ЛШ, КДО ЛШ. Встановлено, що вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС в осіб із супутнім ЦД 2-го типу залежить від індексу маси тіла (ІМТ), прийому гіпоглікемічних препаратів, ФВ ЛШ у відсотковому та якісному вираженні; тоді як ефективність імплантації ЕКС при ізольованому перебігу ХСН не залежить від рівня глікемії натщесерце та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено комплексний підхід до виявлення предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного ЕКС у пацієнтів на ХСН в залежності від наявності ЦД 2-го типу. Обґрунтовано необхідність обстеження пацієнтів з ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу в аспекті визначення показників глюкози крові натщесерце та глікозильованого гемоглобіну, проведення ультразвукового дослідження серця з метою ранньої персоніфікованої діагностики субклінічного ураження серця, проведення електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження.

Розроблено формулу з метою визначення відповідників на імплантацію ЕКС, у яку увійшли наступні показники: постінфарктний кардіосклероз, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів.

Урахування даних, отриманих у дослідженні, дозволить оптимізувати діагностично-лікувальну тактику ведення пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного ЕКС в залежності від наявності ЦД 2-го типу, надасть можливість лікарям розробити персоніфіковані стратегічні

підходи з метою відбору пацієнтів перед імплантацією ЕКС, що призведе до зменшення кардіоваскулярного ризику.

Результати роботи впроваджено у науково-дослідний процес Інституту медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва, практичну діяльність терапевтичного відділення Спеціалізованої медико-санітарної частини №13, амбулаторії № 1 Комунальному неприбутковому підприємстві «Міська поліклініка № 24» Харківської міської ради, а також в навчальний процес на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Як свідчить детальний аналіз представленої наукової роботи, виконана дисертація побудована класично, викладена українською мовою на 204 сторінках машинописного тексту, включає: вступ, огляд літератури, клінічну характеристику хворих і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 14 рисунками. Список використаних джерел містить 302 найменувань, з них 34 — кирилицею і 268 — латиницею.

У **вступі** здобувачкою обґрунтована актуальність теми, якій вона присвячена, міститься мета та завдання роботи, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувачки, інформація про публікації та апробацію результатів роботи.

У **розділі 1** був проаналізований стан вивчення проблеми в світі, для чого було проведено бібліографічне дослідження різноманітних джерел: монографії за темою дисертації, міжнародні керівництва і гайдлайни, повнотекстові статті у інтернет-системі Medline, публікації у вітчизняних часописах за темою дослідження за останні 10 років. Розділ написаний літературною мовою в

традиційному вигляді, де авторка розкриває сучасний стан поглядів на основні проблемні аспекти перебігу ХСН на тлі ЦД 2-го типу у пацієнтів після імплантації постійного ЕКС, а саме вплив тривалої гіперглікемії на розвиток аритмій, виникнення серцево-судинних ускладнень.

Огляд складений у логічній послідовності аналізованих джерел інформації, викладений з достатньою повнотою, з використанням достатньої кількості літературних джерел, переважно англомовних.

У розділі 2 представлена наукова гіпотеза дослідження, розкритий дизайн роботи, критерії відбору пацієнтів, використані сучасні методи дослідження. Обсяг методів дослідження та статистичної обробки даних відповідає поставленим завданням та сучасним вимогам.

Групи хворих репрезентативні. Дана повна характеристика досліджуваних хворих, докладно описані методики, за допомогою яких досягалося рішення поставленої мети; детально викладені сучасні методи статистичної обробки результатів, які обрані для вирішення поставленої мети та сформульованих завдань дослідження.

Розділ 3 висвітлює результати власних досліджень, отриманих авторкою при проведенні результатів об'єктивного обстеження, медико-анамнестичного та клініко-інструментального дослідження сформованих груп хворих із ХСН та ЦД 2-го типу, яким в подальшому було проведено імплантацію ЕКС. Також Було у розділі визначено клініко-інструментальні особливості клінічного перебігу ХСН із ЦД 2-го типу та моноперебігу ХСН й досліджено аспекти можливого впливу супутнього ЦД 2-го типу на перебіг ХСН, що може покращити процес ведення таких пацієнтів та дозволить визначити більш ефективну консервативну лікувальну тактику з метою попередньої корекції структурного та функціонального стану серця. Визначено значну кількість порушень серцевого ритму на тлі уповільненого скорочення міокарду при коморбідному обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу порівняно із моноперебігом і збільшення комплексу QT та зміни електричної осі серця. Зафіксовано значне обтяження хронічної серцевої

недостатності ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом. Визначені вірогідні предиктори обтяження хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу: високий індекс маси тіла, виявлення повної атріовентрикулярної (АВ) блокади, артеріальна гіпертензія 2-ї стадії, наявність серцевої недостатності із проміжною фракцією викиду лівого шлуночка, високий систолічний артеріальний тиск та збільшення КДО.

У розділі 4 наведені власні спостереження, які представляють собою ретроспективний аналіз даних, отриманих через 12 місяців після імплантації ЕКС залежно від ефективності зазначеної процедури. Визначено збільшення відповідей на імплантацію електрокардіостимулятора зі збільшенням індексу маси тіла при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом 2-го типу. Констатовано вірогідне покращення основних показників ехокардіографії у відповідь на імплантацію електрокардіостимулятора через вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка та кінцево-діастолічного й кінцево-систолічного розмірів й кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів, особливо серед хворих із моноперебігом хронічної серцевої недостатності. Визначено та підтверджено регресійним аналізом вірогідний вплив типу серцевої недостатності на показники ефективності відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора. Встановлено, що при СНзнизФВ вірогідно моноперебіг хронічної серцевої недостатності провокує збільшення кількості невідповідей порівняно із її коморбідним обтяженням цукровим діабетом із протилежною картиною при СНпроміжФВ.

У розділі 5 при проведенні кореляційного аналізу особливостей клініко-параклінічних, інструментальних та медико-анамнестичних характеристик хворих із ХСН та ЦД 2-го типу було визначено, що пацієнти похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу частіше госпіталізувалися в ургентному порядку, вірогідність госпіталізації корелювала із наявністю супутньої артеріальної гіпертензії високих градацій підвищеного систолічного артеріального тиску. У осіб основної групи зафіксований вірогідний зв'язок між зростанням індексу маси тіла та рівнем фракції викиду

лівого шлуночка до та після імплантації електрокардіостимулятора, кінцево-діастолічний об'єм після електрокардіостимуляції з кінцево-сistolічним об'ємом до та після стимуляції. Закономірним виявився прямий зв'язок між кінцево-сistolічним об'ємом до та після кардіостимуляції. Було встановлено, що Імплантація електрокардіостимулятора дозволяла вірогідно підвищити фракцію викиду лівого шлуночка. Констатовано прямий кореляційний зв'язок між глікемією натщесерце та кінцево-діастолічним об'ємом до кардіостимуляції, кінцево-сistolічним об'ємом після електрокардіостимуляції.

Наведено дані, що неефективність електрокардіостимуляції в осіб основної групи вірогідно асоціюється зі зростанням рівню глікемії натщесерце, а збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л достовірно знижує результативність електрокардіостимуляції у 2,22 рази. Відповідь на імплантацію електрокардіостимулятора в осіб із супутнім цукровим діабетом 2-го типу залежить від індексу маси тіла, прийому гіпоглікемічних препаратів та фракції викиду лівого шлуночка у відсотковому та якісному вираженні.

У розділі 6 наводяться дані проведеного критеріального математичного прогнозування відповіді на імплантацію ЕКС у хворих із ХСН, обтяженою ЦД 2-го типу. Авторкою було визначено, що достовірним незалежним предиктором відсутності відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора серед обстежених пацієнтів є наявність постінфарктного кардіосклерозу, який в усіх побудованих моделях виявив суттєвий вплив на шуканий показник та збільшував шанси відсутності відповіді на лікування в 7–14 разів. Іншим предиктором нерезультативності оперативного втручання є жіноча стать: цей показник достовірно асоціювалася зі зниженням шансу відповісти на імплантацію електрокардіостимулятора в 1,9–3,0 разів. Позитивну асоціацію між відповіддю на лікування зафіксовано з режимом роботи імплантованого ЕКС, а саме – DDDR. Також доведено, що серед клініко-анамнестичних показників предикторами відповіді на імплантацію визнані: тип АВ - блокади. Відсутність відповіді на лікування достовірно асоціювалася із наявністю ішемічної стабільної стенокардії та ішемічного кардіосклерозу. Цікавим є те,

що результативність імплантації електростимулятора визначають особливості медикаментозного супроводу у передопераційний період: прийом β -блокаторів, антикоагулянтних засобів, інгібіторів протонної помпи, блокаторів ренін-ангіотензивної системи та конкретного гіпоглікемічного засобу (дапагліфлозину), які асоційовані зі значною вірогідністю відповіді на встановлення кардіостимулятора та зменшення результативності імплантації електростимулятора при прийомі антиаритмічних засобів.

Розділ 7 присвячений аналітичному обговоренню результатів дослідження у зіставленні з даними літератури.

Слід зазначити, що кожний розділ дисертаційного дослідження закінчується відповідними висновками, які акцентують увагу читача на основних здобутках дисертанта.

Вважаю за необхідне відзначити, що методи дослідження, які використовує автор, є сучасними та відповідають поставленій меті та завданням. Оформлення ілюстративного матеріалу – таблиць і рисунків проведено з використання сучасних комп'ютерних програм, що слід внести до позитивних моментів дисертації.

Власні дані викладені послідовно і методологічно правильно, належно проведена авторкою рандомізація груп дослідження дає можливість вважати їх однорідними та репрезентативними, що дозволило коректно застосувати статистичні методи обробки результатів, сформулювати статистичні залежності, забезпечити точність, однозначність трактування та достовірність наукових результатів.

Таким чином, дисертація Вороненко О.С. містить ряд положень, висвітлених авторкою у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку обґрунтування особливостей і прогностичної можливості впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного

електрокардіостимулятора, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Обґрунтованість наукових положень дисертації та їх достовірність.

Дисертація Вороненко О.С. є закінченим науковим дослідженням, яке базується на результатах достатньої кількості власних спостережень, отриманих автором. Чіткий дизайн дослідження, обраний для досягнення мети, чітке формулювання завдань, що відповідають меті роботи, значний обсяг досліджень, сучасний рівень використаних наукових методів дослідження, адекватність застосованих статистичних методів аналізу дозволяють вважати подані авторкою наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладення результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи достатньо повно відображені у 10 наукових публікаціях, у тому числі 5 наукових статтях у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (1 одноосібно), 1 науковій статті у журналі, що індексується у міжнародній наукометричній базі Web of Science, а також 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці.

Обґрунтованість висновків робить доцільним використання і впровадження результатів роботи в практику відділень, що надають допомогу хворим із порушеннями ритму серця, на хронічну серцеву недостатність у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Недоліки дисертації та автореферату і зауваження щодо їх змісту та оформлення.

Проведений аналіз виявив, що дисертаційна робота Вороненко О.С. є актуальним та своєчасним дослідженням, що підтверджується достатньою кількістю спостережень, чітким дизайном, сучасним рівнем наукових методів дослідження, ґрунтовною статистичною обробкою результатів. Завдання реалізовані у повному обсязі, а логічні висновки підкреслюють основні положення дисертаційного дослідження.

Зауважень принципового характеру щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Є окремі зауваження щодо оформлення роботи: деякі таблиці громіздкі, що ускладнює сприйняття. Утім це зауваження не зменшує науково-практичне значення роботи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Чи виявлено переваги застосування певної групи медикаментозних препаратів на перебіг ХСН у періоді після імплантації ЕКС при ЦД 2 типу та як Ви їх можете пояснити?
2. Чим обумовлено застосування саме дапагліфлозину у групі хворих з ХСН після імплантації ЕКС та ЦД 2 типу?

Висновок

Дисертаційна робота Вороненко Олени Сергіївни «Прогностичний вплив цукрового діабету 2-го типу на перебіг та лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора», виконана під керівництвом кандидата медичних наук, доцента Бринзи Марії Сергіївни, є закінченою науковою працею, яка містить нове вирішення важливого наукового питання – прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом 2-го типу після імплантації постійного електрокардіостимулятора шляхом дослідження клініко-анамнестичних даних, показників вуглеводного спектру, структурно-функціонального стану серця та їх взаємозв'язків та

створення математичної моделі прогнозування відповіді пацієнта на імплантацію ЕКС.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 та від 19.08.2015 р. №656, а її автор Вороненко Олена Сергіївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидат медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої
медицини № 2, клінічної імунології та
алергології ім. академіка Л. Т. Малої
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професорка



Н.Г. Риндіна