

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу **Кундіної Вікторії Валеріївни «Оцінка ефективності реваскуляризації міокарда методом міокардіосцинтиграфії при дисфункції лівого шлуночка»**, ДФ 26.613.101 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування (наукова спеціальність «Променева діагностика та променева терапія»)

Науковий керівник: завідувача кафедри радіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика, доктор медичних наук, професор **Бабкіна Тетяна Михайлівна**.

**Актуальність теми дисертації.** Значна поширеність хронічної ішемічної хвороби серця серед працездатного населення зумовлює потребу в ефективному та прогнозованому лікуванні пацієнтів у нашій країні і за кордоном. При цьому важливим елементом мультимодальної діагностики, визначення плану та прогнозу лікування, вивчення динаміки змін в ході лікувального процесу є радіонуклідне дослідження методом міокардіосцинтиграфії міокарда, що останнім часом стає важливим компонентом оцінки ефективності проведених лікувальних заходів.

За останні роки значно підвищився інтерес до пошуку оцінки ефективності саме реваскуляризації міокарда шляхом аортокоронарного шунтування, адже лікування є дороговартісним, потребує високоспеціалізованої кардіохірургічної допомоги та потребує довгої кардіологічної післяопераційної реабілітації пацієнтів. Проте, наразі не існує єдиного консенсусу щодо найбільш ефективного та оптимального алгоритму радіологічного обстеження пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця, методом лікування яких було обрано аортокоронарне шунтування.

Традиційно, основними методами променевої діагностики у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця вважають трансторакальну ехокардіографію, що є необхідною для об'єктивної оцінки функціонального стану систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка серця, та інвазивну коронаровентрикулографію, що дозволяє оцінити ступінь ураження коронарного русла, ступінь звуження судин, функціональну та анатомічну значущість стенозів. Також виконуються функціональні радіологічні методики, що надають клініцистам інформацію щодо клітинного та перфузійного станів міокарда лівого шлуночка, такі як: позитронно-емісійна томографія, магнітно-резонансна томографія та власне однофотонна емісійна комп'ютерна томографія. На сьогодні вибір цих клінічно-цінних методик залежить від технічної можливості клініки кардіохірургічного профілю, наявності специфічного обладнання та навченого персоналу. В сучасному світі саме однофотонна емісійна комп'ютерна томографія займає провідне місце серед усіх функціональних методик, що ввійшло в радіологічний алгоритм дисертаційного дослідження.



В даний час не існує прийнятих радіологічних критеріїв, що дозволили б прийняти рішення щодо ефективності проведення хірургічного втручання шляхом аортокоронарного шунтування. Саме поєднання цих методик в оцінці ефективності проведення реваскуляризації шляхом аортокоронарного шунтування є одним з найважливіших питань кардіологічної радіології сьогодення.

Метою дослідження автор поставила підвищення оцінки ефективності проведення аортокоронарного шунтування у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця за допомогою показників мультимодального радіологічного алгоритму. Задля вирішення мети автором поставлені адекватні задачі, сформований дизайн дослідження і обрані сучасні інформативні методи дослідження.

**Наукова новизна основних положень і висновків, сформульованих у дисертації.**

Результати дослідження поглиблюють вже існуючі знання про діагностичну ефективність функціональних методів оцінки перфузії міокарда, а саме - міокардіосцинтиграфії. Дисертантом вперше представлено нове вирішення актуальної задачі променевої діагностики – прогноз ефективності проведення аортокоронарного шунтування у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця у вигляді визначення інтервальних значень життєздатності міокарда в післяопераційному періоді шляхом розробки діагностичної моделі.

Удосконалено алгоритм променевого обстеження для вирішення питання доцільності проведення дороговартісного лікування поєднанням методик трансторакальної ехокардіографії, інвазивної коронаровентрикулографії та радіонуклідної методики - міокардіосцинтиграфії.

На вибірці пацієнтів з'ясований вплив віку та проявів гіпертонічної хвороби на динамічний стан міокарда лівого шлуночка. Ґрунтуючись на результатах досліджень визначена діагностична ефективність міокардіосцинтиграфії у пацієнтів хронічною ішемічною хворобою серця на різних етапах лікування пацієнта.

Автором проведена розширена статистична обробка отриманих результатів. Вона виконана за допомогою програмного забезпечення IBM програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0, також застосовані непараметричні критерії Вількоксона, метод Хі-квадрата Пірсона та метод Фішера. Для побудови діагностичного тесту використовувався метод ROC-кривих, а для дослідження прогностичності діагностики за тестом, що був побудований, у роботі використовувався коефіцієнт діагностики шансів DOR. На основі проведеного аналізу вперше розроблена діагностична модель для прогнозу інтервальних значень життєздатності міокарда у пацієнтів в післяопераційному періоді.

**Практичне значення отриманих результатів.**

В сучасних умовах реформування медицини і, зокрема, переходу її в страховий сегмент покриття вартості лікування робота має велике практичне



значення, що полягає у визначенні оптимального методу лікування пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця, який дозволяє отримати максимальну ефективність оперативного втручання та підвищення якості життя пацієнта, як єдиного значущого для клініциста результату. Завдяки впровадженню в практику в майбутньому запропонованої моделі прорахунку ефективності проведення реваскуляризації міокарда дозволить уникнути призначення дороговартісного хірургічного лікування, якщо ефективність його буде прогнозовано недостатньою для підвищення якості життя пацієнта. Створена автором діагностична модель розрахунку прогнозу інтервальних значень життєздатності міокарда у вигляді значного покращення накопичення радіофармпрепарату в міокарді в цілому дозволяє обґрунтовано підходити до призначення аортокоронарного шунтування в обраних пацієнтів.

Удосконалений протокол променевого обстеження пацієнтів може бути впровадженим лікарями-серцево-судинними хірургами, лікарями-кардіологами на різних рівнях надання медичної допомоги та в навчальний процес вищих медичних навчальних закладів.

Результати досліджень впроваджені у практику в ДУ «Інститут серця МОЗ України». Отримані експериментальні дані використовуються в навчальному процесі кафедри радіології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

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

Дисертаційне дослідження Кундіної В.В. виконувалась в межах науково-дослідницьких робіт державної установи ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»: № держреєстрації 0115U002585 «Наукове обґрунтування критеріїв ефективності реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС», але не була фрагментом науково-дослідної роботи кафедри радіології НУОЗ.

#### **Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Кундіної Вікторії Валеріївни побудована на аналізі даних статистично достатнього первинного матеріалу, узагальнення якого дало можливість сформулювати основні наукові положення, висновки та рекомендації. Основні положення роботи, висновки та рекомендації, що впливають з неї, засновані на результатах власних досліджень автора і є логічними висновками матеріалів дисертації, є науково обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

Завдання, поставлені здобувачем для досягнення мети роботи, вирішені з допомогою сучасних методів інструментальної діагностики та високодостовірної математичної статистики.

Загалом всі розділи написані чітко, цілеспрямовано, логічно. В роботі простежується виважений погляд на проблему, здатність автора до аналізу та синтезу. Статистичні методи є адекватними поставленим завданням. Достовірність даних не викликає сумніву, оскільки при виборі об'єктів обстеження дотримано якісної та кількісної репрезентативності. Роботу проведено на достатньому методичному рівні та достатньому клінічному



матеріалі. Результати роботи ґрунтуються на виконанні міокардіосцинтиграфії 62 пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця, методом лікування яких було обрано – реваскуляризація міокарда шляхом аортокоронарного шунтування. Всього здобувачем проведено 124 сцинтиграфічних досліджень міокарда. Вірогідність отриманих даних підтверджена варіаційно-статистичним аналізом, що передбачав визначення характеру розподілу у вибірці, розрахунок середніх та відносних величин, а також проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів поміж порівнюваними групами на основі непараметричних критеріїв Вількоксона, Хі-квадрата Пірсона та точного критерію Фішера, використання логіт-моделей. Представлений ілюстративний матеріал є переконливим і доцільним, допомагає в сприйнятті тексту дисертаційної роботи.

Висновки дисертації повністю відповідають меті та завданням дослідження. Рекомендації щодо практичного використання результатів дослідження обґрунтовані і підтверджені на практиці. Робота не містить плагіату та інших ознак академічної доброчесності.

### **Оцінка змісту дисертації.**

Дисертація викладена на 180 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, аналізу літературних джерел, опису дизайну дослідження, розділів власних досліджень та узагальнень отриманих результатів, висновків та додатків. Список використаної наукової літератури, містить 101 джерело: кирилицею - 17, латиницею - 84. Робота ілюстрована 50 таблицями та 24 рисунками.

Актуальність, наукова новизна та практична значимість роботи чітко розвинуті автором, представлені доступно і достатньо розширено.

Завдання дисертації є реалістичними і базуються на актуальності проблеми, її глибокому аналізі.

Дисертаційна робота написана у відповідності до вимог МОН України, усі її структурні розділи властиві їм функції, проектуються на досягнення мети і завдань роботи. Дослідження побудоване методично вірно.

**Вступ** дисертаційної роботи обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи, окреслює її мету та завдання, вказує на зв'язок роботи з науково-дослідними проектом ДУ «Інститут серця МОЗ України», визначає об'єкт, предмет та методи дослідження, відзначає наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, надає інформацію щодо апробації результатів дисертації, їх відображення у публікаціях, структури та обсягу дисертації. Усі підрозділи вступу сформульовані чітко та послідовно. Зауважень до вступу немає.

**Розділ 1** присвячений огляду літератури, складається, із трьох підрозділів. Автором проведений порівняльний аналіз різних методів променевих досліджень, продемонстровано існуючі обмеження традиційних методик, таких як КТ коронарографія, ЕКГ, МРТ дослідження, ПЕТ тощо, що дозволяють скласти частину необхідного уявлення про характер розвитку хронічної ішемічної хвороби серця та не дозволяють здійснити планування



лікувальних заходів при немультимодальному алгоритмі. Дані інвазивної коронарорентрикулографії та КТ коронарографії без вимірювання фракції резерву коронарного кровотоку мають тільки значення у визначенні анатомічної значущості стенозів та дозволяють планувати необхідні операційні втручання, тим самим підвищуючи якість обстеження й лікування цієї категорії пацієнтів. Водночас показання до проведення міокардіосцинтиграфії, як обов'язкового методу в діагностичному алгоритмі обстеження пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залишаються відкритим питанням сучасної кардіохірургії та променевої діагностики на теренах України. Розділ базується на аналізі сучасних, як закордонних так і вітчизняних джерел, переважно за останні 7 років. Серед зауважень до розділу наступні: розділ містить окремі стилістичні помилки та термінологічні неточності. Доволі багато матеріалу присвячено аортокоронарному шунтуванню як методу лікування, що можна було б скоротити.

У **другому розділі** приведені етапи дослідження та загальна характеристика матеріалу обстеження з формуванням груп залежно від основних показників радіологічних методик: фракції викиду лівого шлуночка та площі ураження коронарного русла. Наведено радіологічні методи дослідження, що були використані в ході виконання дисертаційної роботи, описані методи статистичного аналізу. Наведено описову статистику отриманих результатів променевих методів діагностики, формули для розрахунку діагностичної точності, чутливості та специфічності променевих методів діагностики. Дослідження проведені із дотриманням етичних принципів виконання наукових медичних досліджень за участю людини, які визначені у декларації Хельсінкської Всесвітньої медичної асоціації. Загалом розділ надає вичерпну інформацію щодо клінічного матеріалу та видів проведених досліджень. Кількість пацієнтів є достатньою, методи дослідження - є об'єктивними і сучасними, а методи статистичної обробки відповідають структурі вибірки.

Автор ретельно і детально приводить назви параметрів, показників, способів обробки зображення, тощо, але саме така обтяженість тексту технічними деталями залишають текст дисертації місцями важким у прочитанні.

У **розділі 3** «Сцинтиграфічна оцінка показників реваскуляризації міокарда у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця» відображені результати радіонуклідного обстеження пацієнтів. Було виявлено та описано сцинтиграфічні параметри, згідно яких дисертант оцінювала ефективність проведеного лікування у загальній групі пацієнтів. Детально розглянуті зміни та їх статистична оцінка щодо динамічних та статичних сцинтиграфічних показників в загальній групі пацієнтів. Проведена поправка на множинний вибір новітнім методом Бенжаміна-Хохберга, що безумовно є показником глибокої наукової акуратності дослідження.

Серед зауважень до розділу можна виділити: дескриптивна статистика, що відображена в таблицях 3.1 та 3.4 є громіздкою і важко сприймається, частково відображена на рисунках в тексті.



У розділі 4 «Сцинтиграфічна оцінка показників реваскуляризації міокарда у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від збереження систолічної функції лівого шлуночка» відображені результати радіонуклідного обстеження пацієнтів стратифікованих рівнозначних груп в залежності від показника фракції викиду лівого шлуночка, отримані від трансторакальної ехокардіографії. Було виявлено та описано зміни в післяопераційному періоді у пацієнтів порівнюваних груп, їх відмінності та схожість деяких параметрів. Окремо дисертантом було встановлено статистично достовірний зв'язок усіх досліджуваних змін в залежності від фракції викиду лівого шлуночка. Саме це лягло в основу визначення цього радіологічного показника як впливово значущого на ефективність проведення реваскуляризації міокарда шляхом аортокоронарного шунтування. Встановлено, що реваскуляризація міокарда була більш ефективна у групи пацієнтів з систолічною дисфункцією по кількості відновлених ділянок стінок лівого шлуночка. При цьому показники фракції викиду та інші об'ємні параметри не зазнавали змін.

У розділі 5 «Сцинтиграфічна оцінка показників реваскуляризації міокарда у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від площі ураження коронарного русла» відображені результати статистичної обробки сцинтиграфічних показників в рівнозначних стратифікованих групах пацієнтів згідно показника ступеню ураження та анатомічної значущості стенозу коронарних судин. Дисертантом було виділено три групи: моноураження, двохсудинне та полісудинне ураження, до якого увійшло також 2 пацієнтів з ураженням головного стовбуру лівої коронарної артерії. Статистична значущість позитивних сцинтиграфічних змін була в групі з полісудинним ураженням згідно площі гібернованого міокарда. Систолічні показники в усіх групах не зазнавали статистичних змін.

Також в цих групах була доведена залежність післяопераційних змін покращення перфузії згідно початкового рівня фракції викиду лівого шлуночка.

Розділ 4 і 5 мають подібну структуру і загалом становлять найбільше практичне та теоретичне значення, оскільки вони є основою для подальшого визначення основних радіологічних показників, що є статистично значущими в оцінці ефективності проведеного лікування. Розділи майже не ілюстровані, адже дисертантом використана напівкількісна оцінка показників, але водночас містять значний об'єм табличного матеріалу, що є складним для сприйняття.

Серед зауважень до розділів 4 та 5 слід відмітити громіздкість висновків, що можна було б викласти в меншій кількості, не зменшуючи їх значущості. В розділі 6 «Оцінка впливу факторів ризику розвитку хронічної ішемічної хвороби серця на ефективність проведення реваскуляризації шляхом аортокоронарного шунтування. Логіт-моделювання ефективності реваскуляризації міокарда» дисертантом розглянуті фактори впливу на розвиток хронічної ішемічної хвороби серця. Серед усіх доступних факторів на вибірці пацієнтів доведено значущий вплив немодифікованого фактору віку та модифікованого фактору наявності гіпертонічної хвороби на ефективність



відновлення систолічної функції лівого шлуночка як результуючого динамічного сцинтиграфічного показника. Всі інші фактори не мали значного впливу для цієї когорти пацієнтів.

В другій частині розділу представлена власне регресійна математична модель прорахунку інтервальних значень життєздатності міокарда в післяопераційному періоді. Згідно традиційної академічної системи оцінювання тестів Area Under Curve (критерій AUC), проведений аналіз характеристичної кривої. Де, критерій AUC – це площа, обмежена ROC-кривою та віссю частки хибнопозитивних результатів. Модель характеризується статистично значущими оцінками коефіцієнтів та високим для біостатистичних досліджень коефіцієнтом на рівні Adjusted  $R^2=0,893$  ( $F=173,4$ ;  $p=0,00$ ). Побудована регресійна модель демонструє високий статистичний рівень достовірності ( $p<0,0001$ ) на середніх інтервальних значеннях AUC 0,897 ДІ 95% [0,793;0,96]. Дисертантом також представлені рівні достовірності для високо граничних та мінімально граничних інтервальних значень. Для мінімальних значень проведено додаткова перевірка DOR, що довела прогностичну спроможність моделі для цих значень.

Отримані дані мають велике прикладне значення, як для фахівців в галузі кардіохірургії, кардіології, так і в галузі променевої діагностики.

Розділ добре ілюстрований графіками і гістограмами, що спрощують сприйняття складного матеріалу, що належить до медичної статистики.

В останньому **7 розділі** «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» узагальнені одержані дані, виділені та обговорені основні положення, які склали основу очікуваних результатів. Автором систематизовано отримані результати дисертаційної роботи та співставлень їх із існуючим світовим досвідом. Розділ визначає наукову новизну і практичну значимість роботи.

Висновки наведені в дисертації в кількості 9 відповідають поставленій меті та задачам дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу роботи, є достатньо обґрунтованими, а їх вірогідність підтверджена конкретними числовими даними.

Список літературних джерел демонструє широке охоплення вітчизняної і світової літератури з даної проблеми і містить переважно сучасні публікації, видані за останні 7 років.

Загалом робота написана з дотриманням всіх наявних вимог. Зауваження, що виникли у процесі рецензування дисертації не носять принципового характеру.

Критичних зауважень до роботи немає, а ті неprinципові, що зроблені, не впливають на якість та значимість дисертаційної роботи.

Висновки роботи повною мірою відповідають поставленим задачам.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 праць, із них: 2 статті у фахових наукових виданнях, що включені до переліку, затвердженому МОН України, 3 статті – індексовані в міжнародних науково-метричних базах SCOPUS, 1 стаття – у виданні, включеному до міжнародних



науково-метричних баз (Республіка Польща), 7 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій з міжнародною участю.

Всі статті виконані у співавторстві, причому в цих роботах особистий внесок дисертантки має ключове значення. Також, матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на вітчизняних та зарубіжних медичних форумах та опубліковані у тезах цих доповідей. Всі розділи дисертації написано особисто здобувачем. Автором під керівництвом проф. Бабкіної Т.М. було визначено основний напрямок дослідження, його мету та завдання, сформовано план дослідження, визначено основні теоретичні та практичні аспекти роботи, відібрано та розподілено ілюстрований матеріал в достатньому обсязі, проведено аналіз літературних даних із досліджуваної проблеми та проведено патентно-інформаційний пошук. Автором зібрано результати проведених досліджень та проведено їх обробку, обґрунтовано висновки та сформовано практичні рекомендації. Здобувачу належить ідея розробки способу комплексної діагностики з обов'язковим включенням міокардіосцинтиграфії пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця на різних етапах лікування. Вперше автором було розроблено та описано використання логіт-моделі, котра допомагає вирахувати інтервальні значення ефекту лікування, а саме – отриманої життєздатності міокарда в післяопераційному періоді.

#### **Питання до дисертанта.**

1. Чи досліджували Ви стратифікацію пацієнтів за іншими ознаками, що не ввійшли в дисертаційне дослідження? І за якими саме, якщо досліджували?
2. В процесі пошуку регресійних залежностей оцінки ефективності реваскуляризації Вами була отримана тільки представлена модель? Чи можливі отримання інших залежностей з радіологічними показниками?
3. Чи можливо використання представленої логіт-моделі для використання в протоколах підготовки пацієнтів до оперативного втручання та прогнозування очікуваного результату?

#### **Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Кундіної Вікторії Валеріївни «Оцінка ефективності реваскуляризації міокарда методом міокардіосцинтиграфії при дисфункції лівого шлуночка», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування (наукова спеціальність Променева діагностика та променева терапія) є закінченим самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове завдання – підвищення ефективності діагностики і оцінки ефективності проведення оперативного втручання ще на



етапі планування методу лікування пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця.

Дисертаційна робота повністю відповідає паспорту наукової спеціальності «Променева діагностика та променева терапія» та профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.101

Текст представленої дисертації є оригінальним, всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел, робота не містить ознак плагіату.

Дисертація за актуальністю, високим методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю відповідає науковою новизною, теоретичною і практичною цінністю, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, оформленням та змістом відповідає вимогам вимогам пп 6,7,8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», який затверджено Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та наказу МОН України №40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування (наукова спеціальність – променева діагностика та променева терапія).

**Офіційний опонент:**

**Завідувач науково-дослідного**

**Відділення ядерної медицини**

**Державного некомерційного підприємства**

**«Національний інститут раку»**,

**доктор медичних наук,**

**професор**



**Оксана СОЛОДЯННІКОВА**