

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючої відділом гіпертонічної хвороби Державної установи «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України

**Свіщенко Євгеній Петрівні**

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”**,

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

### АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙ

Артеріальна гіpertenzія (АГ) є найбільш значущим фактором ризику кардіо- та цереброваскулярних захворювань, значення якого з віком підвищується. Останні десятиріччя характеризуються зміною векторів динаміки ускладнень АГ в бік пандемічного зростання захворюваності хронічною серцевою недостатністю (ХСН), в тому числі за діастолічним типом, що, зокрема, пов’язано з постарінням населення і високою поширеністю АГ, при якій ризик ХСН зростає в 6 разів.

На відміну від ХСН зі зниженою систолічною функцією, ХСН зі збереженою фракцією викиду є патологічним синдромом з невизначеними підходами до лікування. Важливу роль в її розвитку відводять віковим змінам організму – пік захворюваності припадає на вік 75 років і більше. В популяційному аспекті найбільш вагомий внесок в її поширеність вносить АГ із формуванням гіпертензивного ураження серця: концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), з притаманною їй перебудовою ультраструктури міокарда, в тому числі накопиченням амілоїду, зростанням питомої ваги фіброзної тканини, що призводить до порушень розслаблення лівого шлуночка та підвищення жорсткості міокарда. Разом з тим, як і при систолічній дисфункції, не існує чіткого паралелізму між вираженістю

порушень діастолічної функції серця та маніфестацією клінічних симптомів ХСН, передусім на ранніх етапах її розвитку. В значній мірі це може бути пов'язане з екстракардіальними факторами, вивчення яких є самостійною задачею.

Дискутабельним на теперішній час є й питання, в якій мірі підвищена жорсткість міокарда та порушення процесів його розслаблення пов'язані з структурно-функціональною перебудовою, і яке місце належить метаболічному ремоделюванню серця.

У відношенні ХСН зі зниженою фракцією викиду в широкомасштабних рандомізованих дослідженнях доведена здатність блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА-II), антагоністів альдостеронових рецепторів) та бета-адреноблокаторів знижувати смертність і подовжувати життя хворих. В той же час лікування іАПФ і БРА-II не здійснює значущого позитивного впливу на перебіг ХСН із збереженою фракцією викиду. Певні позитивні результати одержані при лікуванні спіронолактоном в дослідженні ALDO DHF.

Подана до розгляду дисертаційна робота Ярош В. О. присвячена дослідженню особливостей морфо-функціонального ремоделювання магістральних артерій у взаємозв'язку з порушеннями інtrakардіальної, центральної та системної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), ускладнену ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ).

При аналізі актуальності та важливості дисертаційної роботи для кардіології та медичної науки слід відзначити наступні аспекти, вивчення яких автор приділив увагу. По-перше, важливому питанню дослідження якості життя, клінічних характеристик та структурно-функціонального стану серцево-судинної системи пацієнтів з ГХ та ХСН зі збереженою ФВ лівого шлуночка (ЛШ). По-друге, порівняльному аналізу впливу спіронолактону та його комбінації з триметазидином в доповненні до базисної терапії хворих з ХСН шляхом вивчення змін функціонального стану хворих та структурно-

функціональних характеристик серця і магістральних судин при 6 та 12-місячному застосуванні вказаних схем лікування.

## **ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ**

Дисертаційна робота Ярош В. О. виконана у відділі клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» в рамках науково-дослідної планової теми відділу: «Розробка нових методів лікування хворих літнього та старечого віку з артеріальною гіпертензією, асоційованою з серцево-судинною патологією з використанням препаратів метаболічної та антифібротичної дії» (№ державної реєстрації 0112U000525). Автор є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

## **НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТИВ**

Автором доповнено уявлення про стан магістральних артерій (аорти, сонних артерій) та функціональний стан ендотелію у хворих на ГХ, ускладнену ХСН зі збереженою ФВ у взаємозв'язку з параметрами ЛШ. Було встановлено, що поглиблення ендотеліальної дисфункції асоціюється зі зростанням функціонального класу (ФК) ХСН та погіршенням якості життя хворих, свідченням цьому є виявлені обернені кореляційні залежності між ступенем вазодилатації та ФК за NYHA, а також сумарною кількістю балів за Міннесотським опитувальником якості життя хворих з ХСН. У хворих на ХСН зі збереженою ФВ порушення судинно-рухової функції ендотелію поєднувалось зі зростанням ригідності аорти, більшим ступенем ГЛШ та дилатацією лівого передсердя в порівнянні з хворими на ГХ без ознак ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Автором виявлено вплив порушень вуглеводного та пуринового обміну на судинно-рухову функцію ендотелію та визначено внесок метаболічних факторів у формування ендотеліальної дисфункції у хворих з ХСН зі збереженою ФВ.

Вперше проведено вивчення порушень добового ритму артеріального тиску (АТ) у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, а також його змін під впливом застосування спіронолактону та його поєднання з триметазидином. Було встановлено, що додавання спіронолактону в дозі 25 мг/добу достовірно відновлює порушений циркадний ритм АТ при застосуванні протягом 12 місяців лікування, здійснюючи більш виразний вплив на зворотне ремоделювання гіпертензивного серця, що поєднується зі зниженням систолічного АТ в легеневій артерії та покращенням діастолічної функції ЛШ. Аналогічні зміни реєструвались при застосуванні комбінації 25 мг спіронолактону 1 р./добу та 35 мг триметазидину 2 р./добу. Віддзеркаленням структурних змін виступали як покращення якості життя хворих з ХСН, так і зростання толерантності до фізичного навантаження, що реєструвались через 6 та 12 місяців лікування. Додатковий внесок триметазидину виражався у зниженні ФК ХСН та зростанні швидкості клубочкової фільтрації через 12 місяців лікування.

### **ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Важливе клінічне значення має аспект роботи, присвячений визначенню додаткових впливів спіронолактону та його комбінації з триметазидином на динаміку функціонального стану хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, що реалізується у покращенні якості життя та зростанні дистанції шестихвилинної ходьби, наслідком чого є достовірне зменшення ФК ХСН, що реєструється лише при додаванні триметазидину до схеми базисного однотипного лікування.

Автором встановлено, що саме зміни структурно-функціонального стану серця, магістральних артерій та функціонального стану нирок, які відбувались під впливом довготривалого застосування спіронолактону та його комбінації з триметазидином, є чинниками, що обумовлюють позитивну клінічну динаміку.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П. Л. Шупика, а також у роботу терапевтичного відділення госпіталю «Печерський» для інвалідів та ветеранів Великої Вітчизняної Війни Печерського району м. Києва, Всеукраїнського центру професійної реабілітації інвалідів міністерства соціальної політики, консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут серця МОЗ України», відділення клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарєва НАМН України».

### **ОСНОВНІ НАУКОВІ ПОЛОЖЕННЯ, ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ, ЩО СФОРМУЛЬОВАНІ В ДИСЕРТАЦІЇ, СТУПНЬ ЇХ ДОСТОВІРНОСТІ ТА ОБГРУНТОВАНОСТІ**

В ході виконання наукової роботи, здобувачем глибоко і системно проаналізована сучасна наукова вітчизняна та закордонна література за темою дисертації, що дозволило дисертанту аргументовано визначити мету, задачі дослідження, узгодити предмет та методи дослідження.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на достатньому обсязі клінічних спостережень, що включав 132 пацієнта віком від 60 - 74 років (середній вік  $68,7 \pm 1,2$  року) з ГХ II стадії, АГ 1 - 3-го ступенів, 12 з яких було виключено з дослідження через невідповідність значень лабораторного критерію ХСН (Nt-proBNP - мозкового натрійуретичного пропептиду). Групу контролю склали 30 хворих на неускладнену ГХ (середній вік -  $67,7 \pm 1,4$  роки); досліджувану групу склали 90 хворих на ХСН (середній вік –  $69,6 \pm 1,5$  роки), серед яких 80 % з II ФК за NYHA, 20 % - з III ФК за NYHA, що були співставними за віком та статтю.

Для вирішення поставлених завдань автором були використані сучасні інформативні методи дослідження, що включали загальноклінічне обстеження з визначенням антропометричних показників, анкетування за Міннесотським опитувальником якості життя для хворих з ХСН, проведення

тесту 6-хвилинної ходьби та наступні інструментальні дослідження (ЕКГ, ехокардіографія з тканинною допплерографією, винакдення товщини комплексу інтима-медіа, добове моніторування АТ, неінвазивне визначення центрального аортального тиску, розрахункової швидкості поширення пульсової хвилі, проба на ендотелійзалежну вазодилатацію); досліджувались плазмові рівні Nt-proМНУП, розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD – EPI.

Необхідно відзначити повноту та доказовість отриманих в ході дисертаційної роботи результатів, враховуючи той факт, що опрацювання та аналіз отриманих даних здійснено з використанням достатнього обсягу параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу.

Обговорення наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі, підтверджуються результатами теоретичного пошуку та отриманих практичних рекомендацій та не викликають сумнівів.

Методичний рівень дисертаційного дослідження є досить високим завдяки проведенню всебічному аналізу достатнього обсягу матеріалу з використанням сучасних статистичних методів.

## **ПОВНОТА ВИКЛАДУ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЇ В ПУБЛІКАЦІЯХ**

Основні положення дисертаційної роботи відображені в 14 наукових працях, в тому числі в 5 статтях у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України (з них 1 – одноосібна), 1 стаття у закордонному спеціалізованому журналі, а також 2 статті в інших періодичних виданнях України; 6 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій.

## ОЦІНКА ЗМІСТУ ТА ЗАВЕРШЕНОСТІ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота написана в традиційному академічному стилі, викладена на 183 сторінках друкованого тексту та складається з анотації (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури за темою, розділу матеріалі та методи дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 189 найменувань, додатків.

Перший розділ присвячено аналізу сучасних уявлень про механізми розвитку, перебіг, методи діагностики та лікування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ ( $> 40\%$ ), особливості структурно-функціонального стану міокарда, описано можливості застосування спіронолактону та триметазидину у хворих з ХСН. Аналіз літературних джерел свідчить, що найбільш переконливі докази застосування спіронолактону отримані для хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, однак очевидною є можливість його застосування з метою покращення якості життя та функціонального стану хворих з ХСН зі збереженою ФВ. При цьому можливість застосування триметазидину для лікування даної когорти хворих залишається досить суперечливою.

В другому розділі представлено загальноклінічну характеристику хворих, детально описані критерії включення та виключення з дослідження, а також методи дослідження, що застосовувались.

Третій розділ розкриває клінічні характеристики пацієнтів з ГХ за умов наявності чи відсутності ХСН зі збереженою ФВ, що були встановлені шляхом порівняльної оцінки стану серцево-судинної системи хворих вищезазначених груп. Розділ складається з двох підрозділів: в підрозділі 3.1 висвітлено порівняння показників АТ, отриманих приофісному вимірюванні, та структурно-функціонального стану серця хворих у групах співставлення; в підрозділі 3.2 - оцінку плазмового рівня Nt-proМНУП та його взаємозв'язок з морфофункціональним станом серця та системною гемодинамікою у групах порівняння.

У четвертому розділі проаналізовано показники добового моніторування АТ. Було встановлено, що для хворих на ХСН зі збереженою ФВ на відміну від хворих з неускладненою ГХ, характерно поряд з підвищеним рівнем офісного систолічного АТ (САТ), також перевищення середньодобового, денного та нічного значень вказаного показника. При цьому недостатній контроль офісного АТ у хворих на ХСН сполучається з підвищеною варіабельністю САТ та діастолічного АТ, прискоренням ранкового підйому САТ, недостатнім ступенем нічного зниження САТ. Підвищена варіабельність та недостатнє зниження САТ асоціюється з порушенням діастолічної функції ЛШ у хворих з ХСН зі збереженою ФВ. Фізіологічний тип добового ритму АТ було зареєстровано лише у 17,8 % хворих на ХСН зі збереженою ФВ, водночас серед патологічних типів добового профілю найчастіше виявляли криву з недостатнім нічним зниженням АТ.

У п'ятому розділі описано пружно-еластичні характеристики магістральних артерій та функціональний стан ендотелію хворих на ХСН зі збереженою ФВ. У 100 % хворих з ХСН зі збереженою ФВ було виявлено порушення судинно-рухової функції ендотелію, вираженість якої зростала з підвищеннем ФК ХСН. Такі фактори як вік, підвищенні рівні сечової кислоти і глукози, більший ступінь ГЛШ та підвищена жорсткість аорти за величиною швидкості поширення пульсової хвилі асоціювали з поглибленим ендотеліальної дисфункції.

У шостому розділі проаналізовано вliv додаткового призначення спіронолактону та його поєднання з триметазидином на функціональний стан та якість життя хворих з ХСН та досліджувані параметри серцево-судинної системи.

Проведений дисертантом обсяг лабораторно-інструментальних досліджень з аналізом впливу на досліджувані параметри запропонованих схем лікування, дозволив сформулювати висновки, що відображають основний зміст дисертаційної роботи.

Додатки містять список публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію.

Основні положення дисертаційної роботи повністю відображені в авторефераті.

### **НЕДОЛПКИ ТА ЗАУВАЖЕННЯ**

Розглянута робота не має суттєвих зауважень та в цілому заслуговує на позитивну оцінку. Однак, в дисертації представлено переважно закордонні літературні посилання, було б бажано приділити більшу увагу вітчизняним публікаціям. Зауваження, що виникли в процесі рецензування не є принциповими та не знижують наукову значущість та якість роботи.

У плані дискусії виникли запитання, на які б хотілося отримати відповіді дисертанта:

1. Який механізм впливу триметазидину на пружно-еластичні властивості аорти та функцію нирок?
2. Чим зумовлені зміни добового профілю АТ у хворих ХСН зі збереженою ФВ, що отримували різне лікування?
3. Чи обґрунтованим є застосування триметазидину в усіх хворих з ХСН зі збереженою ФВ?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота “Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці: вплив довготривалої терапії спіронолактоном та триметазидином”, що виконана особисто автором Ярош В. О. в Державній установі «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» та прийнята до розгляду у спеціалізовану раду ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України за фахом «кардіологія» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук завершеною самостійною науково-дослідною роботою з актуальними результатами і містить нове

рішення актуального завдання кардіології – оптимізація лікування хворих похилого віку з ГХ, ускладненою ХСН зі збереженою ФВ.

Таким чином, за своєю актуальністю, обсягом та методичним рівнем проведених досліджень, практичним значенням, науковою новизною та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Ярош В. О. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», що затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.) Державної атестаційної комісії України 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.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,  
завідуюча відділом гіпертонічної хвороби  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології  
ім. академіка М. Д. Стражеска»  
Національної академії медичних наук України

Є. П. Свіщенко

