

## ВІДГУК

офіційного опонента,  
головного наукового співробітника відділу клінічної фізіології  
та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології  
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» доктора медичних  
наук,  
професора Жарінової Вікторії Юріївни  
на дисертаційну роботу Горбачової Віри Вікторівни «Клініко-  
прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній  
серцевій недостатності», подану на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 –  
кардіологія.

### Актуальність обраної теми та її зв'язок з науковими програмами.

Дисертація Горбачової Віри Вікторівни присвячена актуальній проблемі сучасної кардіології - вдосконаленню диспансерного нагляду та лікування пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ шляхом своєчасного виявлення залізодефіциту (ЗД) і оцінки довготривалого прогнозу даних хворих.

Слід зазначити, що, не зважаючи на заявлену в оновлених в 2016 році Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності необхідність визначення показників заліза у всіх випадках встановленої ХСН, в повсякденній практиці проблема ЗД не привертає належної уваги лікарів. В той же час залізодефіцит, навіть при відсутності анемії, може бути причиною погіршення клінічного стану, якості життя хворих на ХСН та прогнозу перебігу захворювання яке, навіть за відсутності додаткових несприятливих факторів, є однією з основних причин передчасної смерті хворих з кардіоваскулярною патологією. Враховуючи означене, основні зусилля наукової кардіологічної спільноти наразі зосереджені на своєчасній діагностиці та усуненні коморбідних станів, які погіршують прогноз перебігу ХСН, зокрема залізодефіциту. Феномен залізодефіцитного стану при ХСН досі містить багато невирішених патофізіологічних та клінічних питань.

Саме тому дисертаційна робота В.В. Горбачової є актуальною і відповідає сучасним світовим тенденціям.

**Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота В.В. Горбачової виконана у відділі серцевої недостатності ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України в межах науково-дослідницької теми відділу серцевої недостатності «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» з № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Здобувач була співвиконавцем цієї теми.

**Мета дослідження** була пов'язана з удосконаленням підходів до прогнозування перебігу ХСН та зниженою ФВ ЛШ на основі вивчення клініко-прогностичної ролі стану обміну заліза у даної категорії пацієнтів.

Для вирішення поставленої мети були сформовані конкретні завдання дослідження, які пов'язані з визначенням клінічного стану хворих із наявним ЗД, предикторів ЗД, інформативних сурогатних скринінгових маркерів ЗД, прогностичного значення ЗД та окремих супроводжувальних показників для перебігу ХСН.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.**

Дисертаційна робота виконана шляхом комплексного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження 134 хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) строком спостереження до 27,5 місяців. Автором застосовані сучасні методи інструментального (ЕхоКГ, ЕЗВД) та лабораторного (залізо, феритин, трансферін, насичення трансферіну залізом, NTproBNP, інтерлейкін 6, цитрулін, гепсидин 25) дослідження; використані методики оцінки функціональної спроможності – тест із 6 хвилиною хodoю та авторський тест

із розгинанням нижньої кінцівки, а також анкети з оцінки якості життя у хворих з ХСН (Міннесотська анкета) та оцінки рівня побутової фізичної активності (анкета університету Дюка). Вищезазначені методи обстеження відповідають меті і завданням дослідження. Автор провела статистичну обробку матеріалу за допомогою програми Statistika версії 12.0. Застосовані методи кореляційного, регресійного аналізу, побудовані криві виживаності Каплана-Мейера. Таким чином, грамотний методологічний підхід, сучасний рівень використаних методик дослідження, репрезентативність вибірки та актуальність застосованих методів статистичного аналізу, відповідність опису отриманих результатів сучасним уявленням, чітке формулювання мети і задач дослідження, вирішення яких у сукупності розв'язують складну наукову проблему, дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково-обґрунтованими.

### **Наукова новизна дослідження та отриманих даних.**

Автором встановлено, що феномен залізодефіциту у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ значно більш поширений, ніж анемія, а саме був виявлений у 62% хворих, в той час, як анемія лише у 29% хворих. Вперше показано, що наявність лише залізодефіциту, без анемії, сполучена з більш вираженим запаленням і оксидантним стресом, гіршим клінічним і функціональним станом хворого, а також гіршим його довготерміновим прогнозом. В дисертації продемонстровано негативний вплив на якість життя, функціональні спроможності та довготерміновий прогноз як функціонального, так і абсолютноного типів залізодефіциту. Вперше доведено, що ЗД сполучений із NTproBNP та цитруліном. Вперше запропоновані кількісні значення показників сироваткового заліза та НТЗ для визначення довготермінового ризику пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Переконливо продемонстровано доцільність проведення такого простого тесту визначення стану м'язової витривалості, як розгинання нижньої кінцівки задля прийняття рішення щодо необхідності лабораторного визначення панелі заліза.

## **Практичне значення одержаних результатів.**

Автор рекомендує всім пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, незалежно від рівня гемоглобіну, проводити стандартизований тест на витривалість чотирьохголового м'язу стегна з метою виявлення пацієнтів, яким в першу чергу бажано робити лабораторні показники обміну заліза. Запропоновані кількісні значення сироваткового заліза та НТЗ, які слід враховувати для оцінки прогнозу хворих. Доведена інформативність доступного лабораторного показника – сироваткового заліза.

Впровадження результатів дослідження здійснено в практичну діяльність лікувальних закладів та навчальну діяльність кафедри кардіології Київської області і сприятиме поширенню досвіду та підвищенню ефективності диспансерного ведення хворих із ХСН і зниженою ФВ ЛШ.

## **Зміст дисертації та її завершеність.**

Дисертація оформлена у відповідності до нового сучасного стилю. Її структура та обсяг повністю відповідає вимогам, зміст викладений на 176 сторінках друкованого тексту. Дисертація проілюстрована 20 таблицями та 33 рисунками. В кожному розділі є посилання на літературні джерела. Робота складається з розширених анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу характеристики хворих та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку 193 літературних джерел, з яких 16 написано кирилицею, 177 – латиницею.

Отримані результати дисертаційної роботи викладені чітко, наглядно проілюстровані, що полегшує сприйняття. У кожному розділі власного дослідження є посилання на власні статті у журналах, які відносяться до міжнародних наукометричних баз, а також стисле узагальнення отриманих результатів.

**У вступі** здобувач обґрунтувала актуальність теми дослідження, поставлену мету і задачі, акцентуючи увагу на проблемі ЗД у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, підтвердживши її даними вітчизняних і закордонних авторів. Автор проаналізувала і визначила невивчені питання у диспансерному веденні хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ та наявним ЗД. Автор чітко визначила об'єкт та предмет дослідження, сформулювала наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, подала інформацію про впровадження, апробацію і публікацію матеріалів за темою дисертації, результатів дослідження, навела відомості про особистий внесок дисертанта.

Розділи, які стосуються власних досліджень, змістовні ілюстровані таблицями та рисунками.

**У першому розділі «Огляд літератури»** детально розглянуто проблему ХСН на сучасному етапі, висвітлено патомеханізми та коморбідні стани ХСН, визначено поняття анемії хронічного захворювання, розкрито фізіологічні та патологічні механізми обміну заліза, приділено увагу кожному з його показників. Також показано стан проблеми ЗД при ХСН із зниженою ФВ ЛШ у світі на теперішній час.

У другому розділі «Клінічна характеристика хворих та основні методи дослідження» відображення характеристика дослідження (134 хворих із ХСН II – IV ФК за NYHA з ФВ ЛШ < 40 %, терміном спостереження з 2016 р. по 2018 р.), його дизайн дослідження, описані методики лабораторної діагностики, визначення функціональної спроможності та оцінки якості життя.

**Третій розділ** складається з двох підрозділів. Тут приводяться дані порівняльного аналізу пацієнтів із ЗД та без такого за клінічними, інструментальними та лабораторними показниками обстеження, дані кореляційного аналізу окремих показників обміну заліза, їх зв'язок з клінічними, лабораторними та інструментальними параметрами, даними функціональних тестів та анкетування.

**Четвертий розділ** присвячений виявленню предикторів ЗД за допомогою бінарного та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу.

У п'ятому розділі дисертант представила прогностичне значення ЗД та окремих параметрів обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, шляхом побудови кривих Каплана-Мейера та визначення достовірності за допомогою лог ранкового тесту.

**Шостий розділ** складається з двох підрозділів і відображає порівняльну клініко-інструментальну характеристику пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ та показниками їх клінічного прогнозу у групах пацієнтів з абсолютним та з функціональним ЗД, а також у групах пацієнтів без анемії в залежності від наявності в них ЗД.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проаналізовано і систематизовано отримані результати власних досліджень, вони співставленні із даними літературних джерел та висунуті власні гіпотези щодо їх пояснення.

Висновки відображають результати особистих досліджень, викладені чітко, відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації відображають вагомі аспекти диспансерного ведення хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Дисертація є завершеним дослідженням, основні висновки якого є науково обґрунтованими. Робота написана науково-літературною мовою, список літератури складається з сучасних літературних джерел. Все вищезазначене дає право вважати, що дисертація виконана на високому методичному рівні.

### **Повнота викладення результатів в опублікованих наукових працях.**

Основні дані дослідження викладені у 10 наукових працях дисертанта, серед них 6 статей у фахових виданнях та 4 тези доповідей на наукових конференціях (2017-2018рр.). Результати дослідження обговоренні на наукових конгресах, Стражесківських читаннях (2019р.), науково-практичних конференціях. Зауважень щодо оформлення автореферату, його змісту немає. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

**Зауваження** Можна відзначити наявність стилістичних помилок та русизмів. Крім того, автор сформулювала завелику кількість завдань за рахунок надмірної деталізації груп обстеження. Однак, означені зауваження не впливають на загальний зміст дослідження та цінність отриманих результатів.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на декілька запитань:

1. При ХСН існує 2 види залізодефіциту - істинний і функціональний. Ви їх поділяєте тільки в другій половині роботи, в зв'язку з цим виникло питання: в дослідження Ви не розділяли ЗД на типи і не отримали кореляційного зв'язку рівня ферітину з клініко-гемодинамічними показниками. Можливо, якщо проаналізувати рівні ферітину в діапазонах, характерних для різних видів ЗД Ви отримали б інший результат?

2. Чим можна пояснити взаємозв'язок ЖД (НЕ анемії) з витривалістю чотириголового м'яза?

## Висновок

Дисертаційна робота Горбачової Віри Вікторівни «Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності», що виконана під керівництвом д.м.н., професора Воронкова Л.Г. і представлення на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія є завершеною самостійною науково-дослідною роботою з актуальними результатами, що містить нове рішення важливого завдання кардіології – вдосконалення диспансерного спостереження та лікування пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ шляхом своєчасного виявлення ЗД і оцінки довготермінового прогнозу таких хворих. Зважаючи на актуальність, наукову новизну, теоретичну і практичну значущість, дисертаційна робота Горбачової В.В. відповідає вимогам «Про порядок присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету

Міністрів №656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.), а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

головний науковий співробітник відділу  
клінічної фізіології та  
патології внутрішніх органів  
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова  
НАМН України»

д.м.н., професор

Жарінова В. Ю.

