

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», професора **Ташку Віктора Корнійовича** на дисертаційну роботу **Василенко Ольги Володимирівни** «Фенотипи хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Клінічне та діагностичне значення», представленої до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 у Державну установу «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

### **Актуальність теми дисертації.**

Дослідження серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВЛШ) в умовах виконання стрес-ехокардіографії (ЕхоКГ) визнано безпечним, недорогим, безпроменевим методом оцінки ішемічної/неішемічної хвороби серця (ІХС), пов’язаних з неінвазивними дослідженнями змін гемодинаміки за фізичних вправ, об’єктивізацією систолічної і діастолічної функції ЛШ, в тому числі і за СНзФВЛШ [Agoston G. et al., 2019]. Робота О.В.Василенко є важливою з огляду на парадокс сучасності – «визначення ризику при СН – нові методи, старі проблеми», як зазначено в публікації J.S.Gottdiener et al. (2019), а отже незважаючи на рекомендації ESC’2016, залишаються питання оцінки стану хворих в такій складній групі, як пацієнти з СНзФВЛШ, в тому числі незважаючи на сучасні дослідження таких біомаркерів СН, як адіпонектин, галектин-3, пептид ST2, мікро РНК тощо [Pourafkari L. et al., 2019].

Діастолічна дисфункція ЛШ вважається ключовим фактором, пов’язаним з симптомами СНзФВЛШ, однак їх зв’язок та відмінності між субклінічною лівошлуночковою діастолічною дисфункцією та СНзФВЛШ залишаються недоведеними [Guan Z. et al., 2019], а отже дослідження

системічної і діастолічної функції ЛШ, механічної десинхронії залишаються важливими за збереженої ФВ.

Визнано, що артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику розвитку симптомної СН, особливо за СНзФВЛШ, а діастолічна дисфункція і ремоделювання серця є першими проявами серцевих захворювань при АГ, отже механізми трансформації АГ в СН є важливими з точки зору аргументації визначення адекватної профілактики [Pugliese N.R. et al., 2019].

За представленої аргументації слід вважати дослідження Василенко Ольги Володимирівни, що присвячене оптимізації діагностики СНзФВЛШ з різними кардіальними фенотипами, які розроблені автором у хворих на АГ залежно моррофункціонального стану серця та судин, шлуночково-артеріального сполучення та пульсуючого навантаження на ЛШ залежно вираженості діастолічної дисфункції, артеріальної та шлуночкової жорсткості в розподілі різних клінічних критеріїв СНзФВЛШ, змін структурно функціонального стану серця, оцінки тиску наповнення ЛШ, діастолічної функції ЛШ, визначенням хронотропного резерву, зіставлення з критеріями ESC`2016 і ASE/EACVI`2016 і створення нових пропозицій, сучасним, аргументованим, науковоємим і важливим з точки зору розвитку уявлень про діагностику та патогенетичні впливи лікування хворих на АГ і СН.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Нові патогенетичні підходи до діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду» (№ державної реєстрації НДР 0116U004320), а здобувач є співвиконавцем даного дослідження.

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

Дисертаційне дослідження О.В.Василенко базується на обстеженні 103 пацієнтів з АГ і СН та  $\Phi B \geq 50\%$  і з діастолічною дисфункцією, віком  $65,4 \pm 10,8$  рр, з ІХС в 46,6% випадків, наявними хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) в 28,1% випадків, зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв· $1,73m^2$  в 20,4% випадків, в розподілі на групи залежно в тому числі вмісту N-термінальної частини натрійуретичного пептиду В-типу (NTproBNP) більше 125 пг/мл, наведені показники включення і виключення в/з дослідження, аналізу піддано індекс маси тіла, результати тесту 6-хвилинної ходи, ендотелійзалежної вазодилатації за манжеткової проби при УЗД контролі, брахіального АТ, спірографії за ХОЗЛ, електрокардіограми, аналізу пульсової хвилі, апланаційної тонометрії, велоергометрії, доплер-ЕхоКГ, оцінкою систолічної функції ЛШ і трансмітрального кровотоку з дослідженням інтегрального показника E/e' (піку трансмітрального кровотоку (E) і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана (e') тканинним доплером), а отже збільшення тиску наповнення ЛШ, оцінкою розподілу ШКФ і кількісного рівня NTproBNP. Статистичний аналіз включав параметричні/непараметричні методи оцінки нормальності розподілу за критерію Колмогорова-Смірнова, критеріїв категорійного розподілу, коефіцієнтів кореляції.

Власне такий підхід і обґрунтовує реалізацію поставленої мети і задач в наявних в роботі висновках і практичних рекомендаціях.

### **Наукова новизна результатів дослідження.**

Автор пропонує кардіальні фенотипи розподілу вираженості СН з оцінкою впровадження рекомендацій ESC'2016, в співвідношенні структурних і функціональних змін, рівнів NTproBNP, порушень шлуночково-arterіального взаємодії, змін еластичності аорти і аугментації

пульсової хвилі. Доведено, що клінічні симптоми СН пов'язані у більшості хворих (84,3%) зі збільшенням NTproBNP, а наявність СН, навіть за збереженої ФВ, корелює з високою поширеністю фібриляції передсердь (ФП) (45%), легеневою гіпертензією (ЛГ) (81,2%), ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ЕГЛШ) (45%) проти СН лише зі структурними змінами серця. Підвищення тиску наповнення ЛШ асоціюється з ESC`2016 критеріями в 100%, а СН пов'язана з підвищеним пульсового навантаження. Згідно структурних критеріїв СН зменшення толерантності до навантаження асоційоване зі зменшенням хронотропного резерву.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

Діастолічний стрес-тест з визначенням інтегрального показника E/e' (піку трансмітрального кровотоку (E) і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана (e') з тканинним доплером, а отже збільшення тиску наповнення ЛШ) на піковому навантаженні з оцінкою змін хронотропного резерву оптимізує діагностику СН з ймовірністю 93,2% (чутливість) і 81,7% (специфічність), за даними проведеного О.В.Василенко дослідження.

### **Структура дисертації.**

Дисертація Василенко Ольги Володимирівни «Фенотипи хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Клінічне та діагностичне значення» правильно структурована згідно вимог ДАК України в розподілі анотації, вступу, актуальності проведеного дослідження, зв'язків роботи з науковими програмами і темами, об'єктивізацією мети і завдань дослідження, представленні об'єкту і предмету дослідження, методів дослідження, наукової новизни і практичної значимості за власних даних дисертанта, оприлюднення результатів роботи, особистого внеску автора, даних про апробацію отриманих результатів, переліку публікацій автора, змісту роботи згідно власних результатів,

підсумку, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел.

Основна частина роботи представлена, крім вступу та огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4-ма розділами власних досліджень, підсумковим аналізом і узагальненням результатів власного дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (178 джерел, з яких 159 латиницею). Дослідження представлено на 168 сторінках комп’ютерного тексту, робота ілюстрована 17 таблицями і 9 рисунками. Оформлення та структура дисертації повністю відповідають вимогам ДАК України.

У **вступі** автор визначає актуальність дослідження і об’єктивізації СНзФВЛШ, її кардіальних фенотипів, морфофункціонального стану серця у хворих на АГ, змін його структурно-функціонального стану залежно вираженості діастолічної дисфункції, зіставлення з критеріями ESC`2016 і ASE/EACVI`2016.

В розділі «**Огляд літератури**» автор досліджує еволюцію критеріїв СН, патофізіологічні механізми розвитку та діагностики СНзФВЛШ, з оцінкою змін центральної і периферичної гемодинаміки, неінвазивним визначенням тиску наповнення ЛШ, розробкою перспективних напрямків діагностики, а отже впровадження алгоритмів лікування.

Розділі «**Матеріал та методи дослідження**» обґруntовує результати обстеження 103 хворих на АГ і СН з  $\Phi B \geq 50\%$  і діастолічною дисфункцією, віком  $65,4 \pm 10,8$  рр, в розподілі на групи залежно вмісту NTproBNP більше 125 пг/мл, структурних змін серця за СНзФВЛШ з оцінкою показників ендотелійзалежної вазодилатації за манжеткової проби при УЗД контролі, брахіального АТ, спірографії за ХОЗЛ, електрокардіографії, аналізу пульсової хвилі, апланаційної тонометрії, велоергометрії, доплер-ЕхоКГ, оцінки систолічної/діастолічної функції ЛШ і трансмітralьного кровотоку з дослідженням інтегрального показника  $E/e'$  (піку трансмітralьного

кровотоку (E) і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) тканинним доплером), а отже збільшення тиску наповнення ЛШ, розподілу ШКФ і кількісного рівня NTproBNP з використанням статистичного аналізу згідно параметричних/непараметричних методів оцінки нормальності розподілу за критерію Колмогорова-Смірнова, категорійного розподілу, коефіцієнтів кореляції.

**Розділ 3** присвячений дослідженню гетерогенності пацієнтів з АГ та СНзФВЛШ за розподілу клінічного профілю і структурно-функціонального стану серця залежно діагностичних критеріїв ESC'2016. Розглянута роль критеріїв в рекомендаціях ESC з ведення СН (2016) стосовно вимірювання NTproBNP та 4-х ЕхоКГ-показників в реальному житті у хворих на АГ із запровадженням кардіальних фенотипів СНзФВЛШ з наявною діастолічною дисфункцією в розподілі груп за оцінки показника  $E/e' >$  або  $< 13$  у.о., NTproBNP більше 125 пг/мл з визначенням впливу розподілу коморбідності в цих групах, залежність показників ЕхоКГ, діастолічної дисфункції з визначенням важливості вимірювання NTproBNP в якості «маркера міокардіального стресу» та доведеність асоціації СНзФВЛШ з діастолічною дисфункцією з  $E/e' > 13$  у.о. наявністю ФП (45%), ЛГ (81,2%), ЕГЛШ (45%).

**Розділ 4** побудований на визначені неінвазивної оцінки тиску наповнення ЛШ за АГ, ГЛШ, симптомів СНзФВЛШ та збереженої ФВЛШ за алгоритмом ASE/EACVI у зіставленні з оцінкою діастолічної функції ЛШ в спокої і при фізичному навантаженні. Дослідження значення алгоритму критеріїв ESC'2016 в діагностиці СН при нормальній ФВ ЛШ залежно підвищення тиску наповнення ЛШ за оцінки інтегрального показника  $E/e'$ , як піку трансмітрального кровотоку (E) і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) тканинним доплером - тобто збільшення тиску наповнення ЛШ за фізичного навантаження з дослідженням 72 з 103 осіб, хворих на АГ з СНзФВЛШ і  $\text{FB} > 50\%$  та синусового ритму, оскільки ФП не дозволяє оцінити тиску наповнення ЛШ в алгоритмі ASE/EACVI'2016 в

розділі нормального (19,4%) та підвищеного (58,8%) тиску наповнення ЛШ – важливо, що погіршення діастолічної релаксації ( $e' < 9$  см/с) виявлено у 50% хворих 1-ої групи і 100% - 3-ої групи, отже подвоювалось за підвищення тиску наповнення ЛШ. Також у цих хворих збільшувались розміри ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ, знижувалась ФВ, фіксувалась диллятація ПШ, зменшувалась швидкість релаксації. Розбіжності збільшення NTproBNP в групі нормального і підвищеного тиску наповнення ЛШ складали 21,4% і 100% (достовірно).

**Розділ 5** об'ективізує артеріальну шлуночкову жорсткість, артеріально-шлуночкове сполучення і пульсуюче навантаження на ЛШ у пацієнтів з АГ і СНзФВЛШ з урахуванням вираженості діастолічної дисфункції, залежно від наявної АГ в умовах СНзФВЛШ змін жорсткості аорти за оцінки показника артеріального еластансу Ea (end systolic elastance - Ees), що характеризує кінцеводіастолічну залежність тиск/об'єм ЛШ і систолічну жорсткість міокарду, а отже співвідношення Ea/Ees (артеріальний еластанс/кінцевосистолічний еластанс), що прогнозує ремоделювання ЛШ, для нормалізації систолічної напруги стінки ЛШ і шлуночково-артеріальної взаємодії. Автор в розподілі груп з  $NTproBNP > 125$  пг/мл, 2-ма і 3-ма критеріями СН ( $e' < 9$  см/с і  $E/e' > 13$  у.о.), дослідивши еластанс, свідчить про зменшення в хворих 3-ої групи ендотелійзалежної вазодиллятації навіть без діастолічної дисфункції, а за АГ і СНзФВЛШ відбувається порушення шлуночково-артеріальної взаємодії за зменшення кінцевосистолічної жорсткості ЛШ, в той же час прогресування СН асоціюється зі збільшеним пульсовим навантаженням на ЛШ за даних аугментації пульсової хвилі, розвитку ексцентричної ГЛШ і зниження ФВ в зіставленні з відсутністю діастолічної дисфункції.

**Розділ 5** визначає стан хронотропного резерву і змін діастолічної функції ЛШ, за даними E/e', у пацієнтів з АГ та СНзФВЛШ за відсутності критерія діастолічної дисфункції в спокої в умовах проби з дозованим

фізичним навантаженням. Дослідження змін хронотропного резерву, як прогнозатора несприятливих подій в умовах неналежного зменшення частоти серцевих скорочень після навантаження, є суперечливим, а отже автор цією часткою роботи визначає розподіл змін за АГ і СНзФВЛШ при  $\text{ФВ} > 50\%$  і незмінного NTproBNP проти збільшеного NTproBNP з меншим рівнем досягнутого навантаження в 2-й групі виконаної роботи та хронотропного резерву, а показник  $E/e'$  перевищив 13 у.о., що свідчить про зростання тиску наповнення ЛШ.

Розділ «**Аналіз і узагальнення результатів дослідження**» є традиційно підсумовуючим, що обґруntовує власні результати даними літератури, формуючим висновки і практичні рекомендації, таким що відображає власні результати та преформуючим уяву про проведене цікаве дослідження.

Розділ «**Висновки**» є ґрутовним і об'єктивним, визначає, що клінічні симптоми СН пов'язані у більшості хворих (84,3%) зі збільшенням NTproBNP, а наявність СН, навіть за збереженої ФВ, корелює з високою поширеністю фібриляції передсердь (45%), легеневою гіпертензією (81,2%), ексцентричною гіпертрофією ЛШ (45%) проти СН лише зі структурними змінами серця. Підвищення тиску наповнення ЛШ асоціюється з ESC`2016 критеріями в 100%, а СН пов'язана з підвищеннем пульсового навантаження. Згідно структурних критеріїв СН зменшення толерантності до навантаження асоційоване зі зменшенням хронотропного резерву.

Розділ «**Практичні рекомендації**» доводить, що діастолічний стрес-тест з визначенням інтегрального показника  $E/e'$  (піку трансмітрального кровотоку ( $E$ ) і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) тканинним доплером, а отже збільшення тиску наповнення ЛШ) на піковому навантаженні з оцінкою змін хронотропного резерву оптимізує діагностику СН з ймовірністю 93,2% (чутливість) і 81,7% (специфічність)

## **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 статей – у наукових фахових виданнях, 1 стаття – одноосібно, 2 публікації у матеріалах наукових конгресів.

Зміст автореферату повністю відповідає змісту розділів дисертації, відображає основні результати проведених досліджень, висновки і практичні рекомендації.

## **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

За аналізу дисертаційної роботи Василенко Ольги Володимирівни визначені окремі стилістичні і граматичні помилки, незначні методологічніogrіхи, на кшалт, таблиці 3.2 з розподілом терапії обстежених хворих – про лікування не згадувалось в розділі «**Матеріал та методи**», що абсолютно не заважають позитивно оцінювати зміст роботи і не несуть в собі принципових недоліків.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою виникають питання для наукової дискусії:

1. Визначте основні фенотипи формування СНзФВЛШ за АГ, їх особливості та предиктори розитку ?
2. Що, на Ваш погляд, є інтегративним показником формування градацій тяжкості стану пацієнта за СНзФВЛШ ?
3. Які коморбідні стани найбільш щільно формують вплив на СНзФВЛШ за АГ ?

## **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Результати дисертаційної роботи Василенко Ольги Володимирівни слід

використовувати в практичній роботі терапевтичних та кардіологічних відділень, в обласних кардіологічних диспансерах/центрах, в роботі лікарів-кардіологів.

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертаційна робота Василенко Ольги Володимирівни «Фенотипи хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Клінічне та діагностичне значення» є завершеним науковим дослідженням, з новими науковими, методичними і практично обґрунтованими результатами, що цілком вирішують конкретну наукову задачу – оптимізацію діагностики хворих з СНзФВЛШ за АГ. Отже, за актуальністю, методичним забезпеченням, науковим і практичним значенням, обґрунтованістю висновків і рекомендацій, повнотою викладу в друкованих працях дисертація Василенко Ольги Володимирівни є такою, що повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Заслужений лікар України, д.мед.н., професор

B.K. Ташук

Підпис д.мед.н., професора В.К.Ташку підтверджую.

Начальник відділу кадрів ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

