

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Березіна Олександра Євгеновича на дисертаційну роботу Войцеховської Катерини Віталіївни на тему «Втрата маси тіла при хронічній серцевій недостатності: механізми та клінічне значення», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність теми дисертації

Втрата маси тіла пов'язана з поганим прогнозом при хронічній серцевій недостатності (ХСН), а виживання драматично погіршується, якщо втрата маси тіла досягає рівня серцевої кахексії. Основні механізми втрати маси тіла при ХСН не в повної мірі встановлені та потребують детального пояснення. В попередніх дослідженнях увага приділялася насамперед нейрогуморальній та запальній активації, порушенням фізичної активності як таким, що можуть безпосередньо провокувати катаболічні зміни у скелетних м'язах, а також адіпоцитарній дисфункції, яка пов'язує метаболічні коморбідні стани з порушеннями нутритивного статусу хворого на ХСН. Однак дослідження останніх років показали, що кожна з цих гіпотез не є вирішальною щодо пояснення причин виникнення та прогресування втрати маси тіла при ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та дозволяє розповсюджувати прогностичні моделі на усіх пацієнтів без урахування етіології ХСН та коморбідних станів. У цьому контексті глибока та комплексна оцінка нутритивного статусу у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ може мати

суттєве клінічне значення, оскільки може забезпечити лікаря додатковою інформацією щодо ймовірного перебігу захворювання та клінічного прогнозу, що очікується.

Вищесказане дозволяє стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації Войцеховської Катерини Віталіївни є дуже актуальною, а її рішення має важливе наукове та практичне значення для клінічної кардіології.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами

Представлена до захисту дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України за темами: «Вивчити механізми, клініко-прогностичне значення та можливості корекції інсульнорезистентності у хворих з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0113U000153 (шифр ОК.17.0000.177.13); «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Дисертант була співвиконавцем зазначених тем.

Наукова новизна роботи

Автором встановлено, що феномен втрати маси тіла у хворих з ХСН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є доволі поширеним явищем, який виявлений майже у половини таких хворих. Вперше показано, що втрата маси тіла сполучена з більш вираженим підвищенням маркерів запалення, гіршим станом ендотелій-залежної вазодилатації, гіршим клініко-інструментальним станом пацієнтів, а

також з більш несприятливим довготерміновим прогнозом. Встановлений взаємозв'язок втрати МТ при ХСН зі станом якості життя, фізичною активністю та рівнем депресії у таких пацієнтів. Доведено, що втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН сполучена з дисфункцією правого шлуночка. Визначені предиктори втрати маси тіла у пацієнтів з ХСН. Встановлена залежність виживаності та настання комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ від антропометричних показників нутрітивного статусу та окремих показників денситометрії, що відбувають м'язовий та жировий компартменти тіла. Вперше запропоновані кількісні значення вищезгаданих показників для визначення довготермінового ризику пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Практичне значення результатів дослідження

Результати виконаного дослідження мають суттєве клінічне значення, оскільки у ньому доведена доцільність визначення динаміки втрати маси тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з метою визначення ризику смертельного наслідку та госпіталізації впродовж наступного довгострокового спостереження. З огляду на отримані дані, оцінка окремих параметрів нутрітивного статусу й показника м'язового компартменту тіла у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ може бути рекомендована з метою формування груп пацієнтів високого ризику несприятливого прогнозу впродовж наступних 12 місяців для їх більш ретельного диспансерного нагляду.

Результати дослідження були впроваджені в практику роботи консультивативної поліклініки Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска», кардіологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №4, Державної установи «Інститут геронтології ім.Д.Ф.Чеботарєва», кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика, консультивально-лікувального відділення поліклініки КНП КОР

«Київська обласна лікарня», кардіологічного відділення Центру інноваційних медичних технологій НАМН України, кардіо-диспансерного відділення КНП «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Наукові положення, висновки і рекомендації, представлені в дисертації, обґрунтовані даними інформативних і сучасних методів дослідження. Дослідження проведено на достатній кількості пацієнтів: обстежено 120 пацієнтів з ХСН II-IV функціонального класу.

У роботі були використані сучасні методи дослідження, як стандартні (згідно протоколів діагностики пацієнтів за ХСН), так й найсучасніші, які надали можливість отримати високо достовірні наукові дані, а саме:

- ехокардіографія з доплерографією у імпульсно-хвильовому та TDI режимах з подальшим аналізом поздовжньої деформації стінки лівого шлуночка,
- подвійно-енергетична рентгенівська денситометрія, яка дозволила визначити компонентний склад тіла, зокрема, вміст жирової маси та порівняти його з результатами апроксимаційної моделі Durnin – Womersley,
- визначення дисфункції ендотелію судин за допомогою проби з реактивною гіперемією,
- визначення основних біомаркерів запалення (С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6) та адипоцитарної дисфункції (лептину) – у сироватці крові,
- оцінка якості життя з використанням опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire,

- оцінка рівня побутової фізичної активності (анкета Університету Дюка), вираженості депресії за шкалою Бека та рівня втомлюваності після фізичних навантажень за шкалою DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale),
- оцінка функціональних можливостей пацієнтів (стандартний тест з 6-хвилинною ходою і стандартизований тест з розгинанням нижньої кінцівки).

Таким чином, методична постановка цілей і завдань дослідження, використання високоінформативних методів обстеження пацієнтів, сучасні методи статистичної обробки з використанням бінарного регресійного, пропорційного регресійного аналізу за методом Кокса, дисперсійного, кластерного аналізів, а також аналізу виживаності за методом Каплана-Мейера, забезпечили отримання достовірних результатів.

Дисертаційна робота є логічною за структурою і змістом, написана грамотно, добре сприймається, матеріал викладений чітко і послідовно, а висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи безпосередньо витікають з основних результатів дослідження, сформульовані чітко та стисло.

Для аналізу результатів і зіставлення з даними інших авторів дисертант використовувала роботи вітчизняних і зарубіжних авторів, які відповідають високим стандартам сучасної доказової медицини.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефератах

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, зокрема 7 статей (1 – у закордонному науковому виданні, яке включене до міжнародних наукометрических баз, 6 - у фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометрических баз) та 2 тези доповідей на наукових конференціях і конгресах.

Основні положення дисертаційного дослідження були заслухані на засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр

«Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України 2020 р. та представлена на наступних наукових форумах: IX Науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ 2019р.); ХХ Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2019 р.).

Структура і обсяг дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятым планом, оформлено відповідно до існуючих вимог ДАК України, вона викладена сучасною літературною мовою.

Робота виконана за традиційною схемою і складається із аnotaції, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики і методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел, що містить 242 найменувань, з них 42 кирилицею і 200 латиницею. Дисертація викладена на 231 сторінках, ілюстрована 44 таблицями та 47 рисунками.

В *Анотації* англійською мовою міститься інформація про мету і задачі дослідження, висвітлені основні результати дослідження.

У *Переліку умовних скорочень* містяться скорочення, які зустрічаються в тексті.

У *Вступі* обґрунтовується актуальність обраного наукового напрямку, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, аргументується доцільність проведення дослідження, мета і завдання дисертаційної роботи, наукова новизна і практична значущість результатів, особистий внесок здобувача.

Перший розділ «Огляд літератури». У цьому розділі висвітлені питання патогенетичних особливостей феномену втрати маси тіла та серцевої кахексії у

хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Також проаналізовані літературні дані щодо підходів оцінки нутритивного статусу та складових частин тіла у клініці.

Огляд літератури в цілому написаний достатньо чітко та доводить, що дисертант вміє аналізувати літературу.

Другий розділ дисертації присвячений матеріалам і методам дослідження, включаючи детальну клінічну характеристику обстежених хворих, методи клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження.

У *третьому* розділі «Результати власних досліджень» автор викладає отримані результати власних досліджень.

У підрозділі 3.1. подано порівняльну клініко-інструментальну характеристику пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців спостереження.

У підрозділі 3.2. дисертантом були відмічені клінічні та метаболічні особливості феномену втрати маси тіла після корекції порівнюваних груп за віком.

У *четвертому* розділі дисертант встановила основні предиктори втрати маси тіла у хворих, що досліджувалися.

У *п'ятому* розділі автором подані дані, щодо прогностичного значення втрати маси тіла, його тканинних складових та показників антропометрії у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

У *шостому* розділі представлені результати довготривалого спостереження за хворими на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з визначенням предикторів несприятливого перебігу, зокрема, проаналізовано прогностичну роль втрати маси тіла.

Висновки і практичні рекомендації відповідають отриманим результатам і меті дисертаційної роботи.

Список літератури містить достатню кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю малюнків і таблиць.

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися змісту, редагування задач, висновків та практичних рекомендацій, стилістичних та граматичних помилок, були виправлені дисертантом на етапі попереднього рецензування роботи. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на якість проведеного наукового дослідження загального позитивного сприйняття роботи.

У ході аналізу наукового дослідження виникли деякі питання:

1. Чим ви можете пояснити, що пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців мали більші розмір правого передсердя та шлуночка, та менше значення TAPSE? Чи не є ці дані результатом того, що хворі не були еуволемічними?
2. Чи може антропометрія з подальшим розрахунком жирової маси тіла (за формулою Durnin-Womersley) та її індексу бути рекомендована з прогностичною метою усім хворим на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ незалежно від їх волемічного статусу, віку та статі?

Висновок

Дисертаційна робота Войцеховської Катерини Віталіївни на тему «Втрата маси тіла при хронічній серцевій недостатності: механізми та клінічне значення», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія, є закінченою самостійної кваліфікаційної науково-дослідною роботою, присвяченою вдосконаленню підходів до амбулаторного ведення хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ шляхом встановлення предиктивної ролі показників, що відбивають їх нутритивний

статус та відповідної розробки критеріїв їх довгострокового клінічного прогнозу.

За свою актуальністю, науково-методичним підходом, обсягом і аргументованістю результатів досліджень, науковою новизною та практичною значущістю дисертаційна робота Войцеховської Катерини Віталіївни повністю відповідає сучасним вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11. – кардіологія.

Офіційний опонент,

професор кафедри внутрішніх хвороб № 2

Запорізького державного медичного університету,

МОЗ України,

д.мед.н., професор



Власноручний підпис О.Є. Березін
ПДТВЕРДЖЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
20 р. Підпис