

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології
Харківського національного медичного університету,
Журавльової Лариси Володимирівни**

на дисертаційну роботу Лазіди Катерини Леонідівни
на тему: «Оптимізація прогнозування перебігу серцевої недостатності
ішемічного генезу у хворих з ожирінням на підставі вивчення гіпонатріємії та
натрійуретичного пептиду»

подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертаційної роботи

На сьогоднішній день проблема діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається актуальним питанням кардіології та внутрішньої медицини. Біля 1,0% дорослого населення розвинених країн страждають на ХСН, а у людей старше 70 років частота ХСН становить близько 10,0%.

Актуальність поєднаного перебігу ХСН та ожиріння зумовлено значною розповсюдженістю цих станів, особливо серед працездатного населення. За даними Національного Центру Статистики Здоров'я (NCHS) у США кожен п'ятий підліток страждає від надлишкової маси тіла та ожиріння. Приблизно 20 млн дітей до 8 років мають проблеми із зайвою вагою. В Україні, за найскромнішими підрахунками, від зайвої ваги страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік (в США, за даними Американської медичної асоціації, з надмірною вагою - кожен третій). Слід відзначити, що наявність ожиріння у хворих з хронічною серцевою недостатністю, при ішемічній хворобі серця призводить до її прогресування і підвищення смертності. Зі збільшенням маси тіла ризик прогресування ХСН збільшується незалежно від інших чинників ризику.

В останні рекомендації з діагностики та лікування у пацієнтів з ХСН включений біомаркер міокардіального стресу - мозковий натрійуретичний пептид та його N-термінальний фрагмент NTproBNP. Не зважаючи на це, актуальним є пошук нових прогностичних біомаркерів, а також дослідження додаткових патогенетичних аспектів NTproBNP.

Доведено, що на сьогоднішній день гіпонатріємія є поширеним явищем серед пацієнтів з ХСН та частотою близько 20,0% у пацієнтів, які госпіталізовані з декомпенсованою серцевою недостатністю. При більш точному аналізі цілого ряду досліджень частота гіпонатріємії при ХСН становить від 8,0 до 28,0%, залежно від вибірки. Дослідники вважають, що гіпонатріємія, виявлена при госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН, асоціюється зі збільшенням терміну перебування в стаціонарі і частотою

повторних госпіталізацій. Відомо також, що при стабільній ХСН так само, як і при її декомпенсації, гіпонатріємія є важливим фактором ризику несприятливого прогнозу. Слід зазначити, що роль гіпонатріємії при ХСН в основному вивчалась у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), тоді як відомості відносно значення гіпонатріємії при ХСН зі збереженою ФВЛШ є недостатньо. В цьому напрямку останнім часом проводяться лише поодинокі дослідження. Тому проведене дослідження є актуальним та своєчасним.

Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом фундаментальної теми відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням генетичного, імунно-запального, гормонального статусу та супутньої патології» (№ держреєстрації НДР № 0116U003038). Автор дисертаційної роботи є співвиконавцем зазначеної НДР.

Наукова новизна

Дисертантом встановлено, що поширеність гіпонатріємії у хворих з ХСН зі збереженою ФВЛШ становить 33,5%, більш часто асоціюється з жіночою статтю та віком більше 65 років, клінічно значимою є асоціація гіпонатріємії з $IMT > 30$ кг/м².

У хворих з гіпонатріємією та ХСН зі збереженою ФВЛШ та ожирінні встановлено наявність прямої лінійної залежності між рівнем секреції альдостерону та віком пацієнта, негативного зв'язку між вмістом альдостерону та ІМТ. Встановлено, що структурні зміни міокарду при гіпонатріємії супроводжуються збільшенням розмірів лівого передсердя прямопропорційно ступеню збільшення рівня альдостерону.

Вивчено клінічну роль NTproBNP при ХСН на фоні гіпонатріємії - встановлено зменшення ФВЛШ при зростанні вмісту NTproBNP. Встановлено вірогідне збільшення діаметру лівого і правого передсердь, та правого шлуночка ($p < 0,05$) при зростанні вмісту NTproBNP. Встановлено зниження швидкості клубочкової фільтрації при вищому рівні NTproBNP.

Серед загальноклінічних показників за наявності більш важкої гіпонатріємії верифіковано більш високий рівень інсулінорезистентності за індексом НОМА, частота розвитку діастолічної дисфункції за типом E/A < 1,0 при важкій гіпонатріємії зростає на 23,0%. Ризик асоціації серцево-судинної смертності зі зниженням ШКФ при гіпонатріємії встановлений на рівні 54,0%, серед клінічних показників вірогідну різницю щодо розвитку кардіоренального синдрому отримано з віком хворих та індексом маси тіла, доведено асоціацію епізодів фібриляції передсердь та серцево-судинної смертності внаслідок декомпенсації ХСН, асоціацію шлуночкових екстрасистол високих градацій з

гіпонатріємією.

Визначено прогностичну цінність гіпонатріємії у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВЛШ та супутнім ожирінням на підставі ретроспективного дослідження. Встановлено асоціацію ступеню гіпонатріємії з розвитком несприятливих подій та серцево-судинною смертністю.

Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у впровадженні в практику охорони здоров'я нових знань щодо гіпонатріємії у хворих з ХСН зі збереженою ФВЛШ на фоні супутнього ожиріння, поширеності гіпонатріємії, та її зв'язку з віком, ІМТ, типом ожиріння, альдостероном, NTproBNP, які пов'язані з перебігом захворювання, що дає можливість практикуючим лікарям підвищити прогноз щодо прогресування захворювання. Результати роботи можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів терапевтичного, кардіологічного відділень та лікарями загальної практики - сімейної медицини.

Додаткове до NTproBNP визначення рівня іонів натрію та альдостерону дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров'я оцінювати та своєчасно виявляти гіпонатріємію та призначати індивідуальні рекомендації щодо корекції виявлених порушень. Для хворих із зазначеною коморбідною патологією при виявленні електролітних порушень сімейним лікарям, терапевтам, кардіологам з метою прогнозування перебігу СН, зменшення частоти повторних госпіталізацій, або розвитку серцево-судинних ускладнень та фатальних подій рекомендовано уважно відноситись до призначення діуретиків, особливо петльових, а також ретельно слідкувати за електролітним балансом у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВЛШ на фоні супутнього ожиріння.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 264 сторінках комп'ютерного тексту. Складається із анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, розділу, в якому висвітлено об'єкт та методи дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 232 наукових праці, з них 214 публікацій іноземних авторів та 18 робіт авторів України та країн СНД. В роботі представлено 129 рисунків та 80 таблиць.

Всі розділи за змістом, об'ємом, науковим підходом до інтерпретації даних, статистичним аналізом, висновками та практичними рекомендаціями відображають актуальну та повноцінно проведену наукову роботу.

Назва дисертації відповідає її змісту, мета і завдання в загальному аргументовані.

За об'ємом та оформленням дисертація відповідає рекомендаціям і вимогам до дисертаційних робіт.

У вступі відображено зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, сформульовано мету, задачі, наукову новизну, практичне значення роботи, визначено особистий внесок здобувача, містяться відомості щодо

впровадження результатів дослідження у практику, наведені дані про апробацію отриманих результатів на конгресах і конференціях. Наукова новизна та практичні рекомендації викладені чітко та конкретизовано.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячено **огляду літератури** з досліджуваної проблеми. В огляді представлені думки провідних вітчизняних та зарубіжних дослідників щодо аналізу факторів ризику, особливостей структурно-функціональної перебудови серцево-судинної системи за поєданого перебігу хронічної серцевої недостатності та ожиріння, наведено основні шляхи корекції перебігу ХСН за наявності супутнього ожиріння на сучасному етапі. Дисертанткою висвітлено дискусійні питання відносно ролі електролітного балансу, зокрема змін рівня іонів натрію, за умов тривалого перебігу ХСН, можливого впливу зниженого вмісту іонів натрію на летальність даної категорії хворих, особливості клінічних проявів у хворих із коморбідною патологією за умов гіпонатріємії.

У розділі **«Матеріали та методи»** наведено детальне обґрунтування підбору груп досліджуваних хворих та адекватності обраних методів досліджень у відповідності до поставлених задач. Подано характеристику застосованих автором методів дослідження – клінічних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, статистичних. Чітко і суттєво викладені інструментальні методи дослідження – ехокардіографія із визначенням параметрів гемодинаміки та стану діастолічної функції лівого шлуночка. Використання адекватних методів статистичного аналізу забезпечило високу достовірність отриманих результатів.

Третій розділ дисертації **«Результати власних досліджень»** присвячено вивченню поширеності та факторів, асоційованих з гіпонатріємією, клініко-лабораторних особливостей та структурно-інструментальних параметрів у хворих з ХСН зі збереженою ФВЛШ та ожирінням залежно від рівня NTproBNP та натріємії. Розділ 3 складається із 5 підрозділів, детально викладених, з всебічним аналізом отриманих показників.

Підрозділ 3.1. присвячений вивченню поширеності та факторів, асоційованих з гіпонатріємією у хворих з ХСН та збереженою ФВЛШ при ожирінні.

Верифіковано, що поширеність гіпонатріємії у хворих з ХСН становить 33,5%. Серед супутніх станів, асоційованих з гіпонатріємією були гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, цукровий діабет, анемічний синдром, виразкова хвороба та хронічний гастрит.

Зміни ліпідного гомеостазу у пацієнтів з ХСН та гіпонатріємією характеризувались порушенням ліпідного профілю за рахунок підвищення вмісту проатерогенної фракції ліпопротеїдів дуже низької щільності, зниження антиатерогенної фракції ліпопротеїдів високої щільності, збільшення вмісту тригліцеридів; встановлено негативний зв'язок між рівнем натрію та тригліцеридів ($p < 0,05$).

При ехокардіографічному дослідженні у хворих з ХСН та гіпонатріємією встановлено вірогідний приріст кінцевосистолічного та кінцеводіастолічного об'ємів, збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової

перетинки, виявлено позитивний кореляційний зв'язок між величиною лівого передсердя та ІМТ ($r=0,36$, $p<0,05$), негативний зв'язок між кінцеводіастолічним об'ємом та функціональним класом серцевої недостатності ($p<0,05$).

Підрозділ 3.2. присвячений дослідженню клініко-лабораторних особливостей, структурно-функціональних параметрів та рівня NTproBNP у хворих з ХСН зі збереженою ФВЛШ при ожирінні.

Доведено наявність більшого рівня холестерину ($p<0,05$), тригліцеридів, ЛПНЩ, більш високого індексу атерогенності у пацієнтів з ХСН та ІМТ більше 25. Відмічено зниження ШКФ у хворих з ХСН та надмірною вагою тіла порівняно з пацієнтами, які мали нормальну вагу. Встановлено, що частота розвитку хронічної хвороби нирок збільшується з 0,5 до 4,71 випадків (в 9,42 раз) на 100,0 випадків ХСН при ожирінні в порівнянні з нормальною масою тіла.

Підрозділ 3.3. присвячений вивченню ролі альдостерону та NTproBNP в прогресуванні гіпонатріємії, зв'язок з лабораторними та кардіогемодинамічними показниками у хворих з ХСН та збереженою ФВЛШ при ожирінні.

Встановлено наявність прямої лінійної залежності між зростанням віку пацієнта та рівня секреції альдостерона.

Верифіковано суттєве клінічне значення NTproBNP в клінічному перебізі серцевої недостатності при збереженій ФВЛШ та супутньому ожирінні. Зокрема, відмічено погіршення якості життя за Мінесотським опитувальником при зростанні рівня NTproBNP у хворих з ХСН при ожирінні ($p<0,05$). Встановлено вплив підвищеного рівня NTproBNP на зниження толерантності до фізичного навантаження при ХСН та ожирінні ($p<0,05$).

Встановлено вірогідне зниження швидкості клубочкової фільтрації та анемічний синдром при підвищенні синтезу NTproBNP.

Виявлено прямий зв'язок рівня пульсового ($p<0,05$) та середнього АТ ($p<0,05$) залежно від NTproBNP. За даними ехокардіографії було встановлено зменшення ФВЛШ при наростанні вмісту NTproBNP у хворих з ХСН та ожирінням ($p<0,05$), причому зниження ФВЛШ було пов'язано, в першу чергу зі збільшенням КСО ($p<0,05$).

В *підрозділі 3.4.* вивчено основних предикторів розвитку важкої гіпонатріємії у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВЛШ і супутнім ожирінням.

Встановлено, що пацієнтам з ХСН та збереженою ФВЛШ при супутньому ожирінні є необхідним визначення рівня іонізованого натрію, альдостерону та NTproBNP. Прогностично несприятливим для розвитку фатальних серцево-судинних подій є рівень натрію менше 115-125 ммоль/л, рівень NTproBNP $\geq 587,2 \pm 225,6$ пг/мл асоціюється зі зниженням ШКФ, рівень альдостерону $\geq 130,2$ пмоль/л асоціюється з важкою гіпонатріємією

В *підрозділі 3.5.* проведено ретроспективний аналіз прогностичної ролі гіпонатріємії у хворих з ХСН та ожирінням.

При ретроспективному дослідженні виявлено прогностичну роль гіпонатріємії у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВЛШ, вірогідний додатковий

ризик важкої гіпонатріємії встановлено при ожирінні, гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу. Серед загальноклінічних показників за наявності більш важкої гіпонатріємії верифіковано більш високий рівень інсулінорезистентності за індексом НОМА.

При ретроспективному аналізі ризик асоціації серцево-судинної смертності зі зниженням ШКФ становив - 54,0% ($p < 0,05$), а серед клінічних показників вірогідну різницю щодо ШКФ отримано з віком хворих ($p < 0,05$) та індексом маси тіла ($p < 0,05$). Окрім того, встановлено більшу частоту хворих з гіпонатріємією та зниженою ШКФ - частота асоціації гіпонатріємії та зниженої ШКФ становила 36,0% проти 24,0% з нормальною ШКФ ($p < 0,05$).

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» здобувач оцінює механізми розвитку гіпонатріємії, проводить всебічний аналіз виявлених взаємозв'язків між рівнем натрію, альдостерону та натрійуретичного пептиду, проводить співставлення власних отриманих результатів із даними різноманітних джерел. Дисертантка патогенетично та доказово обґрунтовує необхідність оцінки різноманітних прогностичних факторів коморбідного перебігу ХСН та ожиріння з метою визначення групи пацієнтів із вкрай неблагоприятним прогнозом ХСН. Слід відзначити, що при написанні даного розділу роботи дисертант з метою глибшого аналізу виявлених порушень та механізмів впливу на них широко використовував дані літератури.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження, лаконічні, чітко сформульовані. Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів. Матеріали дисертації відображено у 20 наукових працях, з них 4-х статтях у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих МОН України, та 3 журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах (іноземні видання), 12 тезах доповідей. Отримано деклараційний патент на корисну модель.

Віповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Дискусійні положення та зауваження

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід

визначити окремі зауваження, а саме:

- Розділ 3 перевантажено таблицями, дані яких краще б сприймалися у вигляді малюнків.
- В розділі власних досліджень доцільно вказувати перспективи подальших досліджень.

Ці зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертаційної роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному науковому рівні.

В процесі рецензування роботи з'явилися наступні запитання:

1. З чим може бути пов'язано збільшення смертності при гіпонатріємії у хворих із СН?
2. Чи існував зв'язок між наявністю гіпонатріємії та призначенням пацієнтам певних груп лікарських препаратів?

Висновок

Дисертаційна робота Лазіди Катерини Леонідівни «Оптимізація прогнозування перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з ожирінням на підставі вивчення гіпонатріємії та натрійуретичного пептиду», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою, в якій одержано нові обґрунтовані результати, які оцінюють наукову концепцію прогностичного значення зниженого рівня натрію та різних рівнів NTproBNP у прогресуванні ХСН та ожиріння шляхом вивчення загальної гемодинаміки, клінічних та лабораторних параметрів, оцінки модифікуємих та немодифікуємих факторів.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри внутрішньої
медицини № 3 та ендокринології
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор


Л.В. Журавльова