

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук,  
старшого наукового співробітника, професора кафедри хірургічних хвороб

ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ» МОЗ України

Бориса Руслана Миколайович на дисертаційну роботу

Загородньої Людмили Іванівни

на тему: «Особливості патогенезу порушень водно-сольового обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність та обґрунтування шляхів їх корекції», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія

### **Актуальність теми.**

Актуальність теми не викликає сумнівів і має суттєве практичне значення, адже, не зважаючи на успіхи фундаментальної та клінічної медицини, смертність від серцево-судинних захворювань залишається максимальною серед усіх причин демографічних втрат. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш частих причин госпіталізації в Україні і у світі. Прогноз при хронічній серцевій недостатності залишається вкрай несприятливим незалежно від її етіології. За даними Фрамінгемського дослідження, протягом 5 років після постановки діагнозу помирає 75% чоловіків з ХСН і 62% жінок. Важливо вказати, що у хворих на ХСН з порушеною функцією лівого шлуночка смертність в 5 разів вище, ніж у хворих із збереженою функцією.

Вірогідність розвитку ниркової дисфункції у хворих з патологією серця значно вище, ніж в популяції, а поєднання будь-яких двох факторів серцево-судинного ризику підвищує ймовірність розвитку ниркової недостатності майже в 4 рази. Отже, при нирковій недостатності є підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і, навпаки, при серцево-судинних захворюваннях – нирки є органом-мішенню. Взаємовідносини нирки з патологією серця носять багатогранний характер і частіше вибудовуються за

механізмом зворотного зв'язку. При ураженні одного з органів відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і симпатичної нервової системи, розвиваються ендотеліальна дисфункція і хронічне системне запалення, утворюється порочне коло, при якому поєднання кардіальної і ниркової дисфункції призводить до прискореного зниження функціональної здатності кожного з органів, ремоделювання міокарда, судинної стінки і ниркової тканини, зростанню захворюваності та смертності.

Таким чином, прямі і непрямі впливи кожного з уражених органів один на одного можуть призводити до появи та збереження поєднаних розладів серця і нирок через складні нейрон-гормональні механізми зворотного зв'язку. При цьому, порушення водно-сольового обміну є одним з найбільш важливих патогенетичних механізмів хронічної серцевої недостатності. Механізми водно-сольового обміну при хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби досі не вивчалися. Крім того, недостатньо досліджені зміни в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі та – секретії передсердного натрійуретичного пептиду у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною функцією лівого шлуночка.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (ДП «УкрНДІ МТ») (м. Одеса). Вона є складовою частиною науково-дослідної теми «Обґрунтування і розробка комплексу гігієнічних заходів щодо профілактики отруєнь, збереження здоров'я працівників транспорту при перевезенні небезпечних вантажів» (№ держреєстрації 0112U007439, строки виконання – 2012–2014 рр.). Автор є безпосередньо виконавцем фрагмента роботи, присвяченого патогенетичному обґрунтуванню діагностики і медикаментозної корекції дисфункції нирок.

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

В даній роботі вперше визначені показники функціонального

ниркового резерву у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби, що покладено в основу практичних рекомендацій для індивідуального вибору лікування у досліджуваної категорії хворих.

Проведено добовий моніторинг вмісту альдостерону і ангіотензину-II у пацієнтів хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби. Доповнені відомості про патогенез кардіоренального синдрому, в тому числі, виявлені ознаки гіперфільтрації в діючих нефронах, проявами якої є зниження швидкості клубочкової фільтрації та виснаження функціонального ниркового резерву. Показані дискордантні зміни в регуляції обміну натрію зі збільшенням рівня альдостерону і натрійуретичного пептиду у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби. Показано вплив патогенетично обумовленої терапії через корекцію функції нирок на поліпшення якості життя, скорочення термінів стаціонарного лікування у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби.

#### **Теоретичне значення результатів дослідження.**

Розширено уявлення про патогенез кардіоренального синдрому, визначені підходи до корекції порушень функціонального ниркового резерву у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби. Надано патофізіологічне обґрунтування призначенню базисної терапії з включенням пентоксифіліна для поліпшення функції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

На основі даних патогенезу зроблені практичні рекомендації щодо

корекції водно-сольового порушення функції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби. Враховуючи патофізіологічні зміни в нирках, які відбуваються на тлі хронічної серцевій недостатності, розроблені профілактичні заходи щодо попередження розвитку набрякового синдрому і хронічної хвороби нирок.

На основі результатів проведених досліджень для раннього виявлення порушення функції нирок у пацієнтів хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби оформлені рекомендації щодо визначення функціонального ниркового резерву при пробі з навантаженням 0,5 % розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла. Науковий пріоритет за наведеними напрямками закріплено у патенті на корисну модель. Дані про більш вагомий вплив на стан ниркового кровообігу, корекцію водно-сольового дисбалансу і якість життя хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної та гіпертонічної хвороби використані для проведення індивідуальних схем базисної терапії.

#### **Впровадження результатів дослідження.**

Отримані результати впроваджені у клінічну практику відділень КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр» (м. Одеса), санаторію «Одеса» (м. Одеса), КУ «Міська клінічна лікарня № 6» (м. Запоріжжя), міської клінічної лікарні № 7 (м. Запоріжжя), Дніпропетровського обласного клінічного центру кардіології і кардіохірургії (м. Дніпропетровськ), впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету (м. Одеса), кафедри внутрішньої медицини № 3 Дніпропетровської медичної академії (м. Дніпропетровськ), кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя).

## **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою на 138 сторінках комп'ютерного набору тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що налічує 271 джерело (обсягом 31 сторінка), з яких 161 – кирилицею та 110 – латиницею. Дисертаційна робота ілюстрована розміщеними по тексту 18 рисунками та 14 таблицями, які є достатньо наглядними.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність проблеми, акцентує увагу на питаннях, що потребують детального вивчення, формулює мету та завдання дослідження, відображує наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

**І розділ** «Огляд літератури» складається з 2-х підрозділів, в яких глибоко висвітлені сучасні уявлення про патогенетичні зв'язки хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок, розповсюдженість і актуальність даної проблеми, описані сучасні підходи до діагностики. Огляд літератури детальний і структурований, написаний грамотно, чітко обґрунтовує доцільність обраного напрямку дослідження.

У **другому розділі** представлена програма діагностики хворих на хронічну серцеву недостатність з використанням сучасних загальноклінічних, інструментальних, імуноферментних методів дослідження. Наведено принципи відбору пацієнтів, критерії включення і виключення з обстеження. Обстежено 112 чоловіків хворих на ХСН I-IIА стадії за Х.В. Василенко, Н.Д. Стражеско з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <45% за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA)) і ХСН II-III функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964), що виникла на тлі ішемічної хвороби серця II-III функціональний клас та гіпертонічної хвороби 2-3 стадії, ризик 2-3 рандомізовано розподілених на

дві групи (середній вік  $51,3 \pm 1,1$  років); третя група – група контролю.

Методи дослідження відповідають меті, завданням роботи, викладені досить повно, із посиланням на відповідні джерела та виконанні на сучасному рівні. Обстеження проводили відповідно до вимог наказу МОЗ №436 від 03.07.2006. Під час виконання вивчали: рівень у крові натрійуретичного пептиду, вміст у крові альдостерону і ангіотензину, елетролітний склад крові, показники функціонального ниркового резерву.

У розділах власних спостережень (**3 і 4 розділи**) висвітлені результати обстеження хворих на хронічну серцеву недостатність, показники альдостерону, ангіотензину-II, натрійуретичного пептиду, данні функціонального ниркового резерву і їх прогностична цінність у хворих, а також вплив пентоксифіліну на функціональний нирковий резерв та на якість життя. Представленими результатами автор доводить, що у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночку на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби спостерігаються суттєві зміни як системної так і регіонарної гемодинаміки, що супроводжуються зниженням функціонального ниркового резерву та напруженням адаптаційних здатностей ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

В розділі «**Аналіз та обговорення результатів дослідження**» проводиться детальна інтерпретація результатів роботи. Дисертант аналізує власні результати, порівнює їх з даними літератури, висуває свої гіпотези та обґрунтовує їх. В цілому цей розділ свідчить про наукову зрілість дисертанта та її ерудицію.

Дисертація завершується висновками і практичними рекомендаціями, які відображають наукові результати роботи. Сформульовані висновки та практичні рекомендації цілком випливають із суті роботи, ґрунтовні та лаконічні. Результати даної роботи можуть бути використані практичними лікарями для оптимізації лікування хворих на хронічну серцеву недостатність.

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

Застосування комплексного методичного підходу, з використанням сучасних загальноклінічних, інструментальних, імуноферментних та статистичних методів дослідження, дало можливість чітко сформулювати і обґрунтувати основні завдання дисертації та досягти поставленої мети. У дисертаційній роботі Загородньої Л.І. використаний достатній за обсягом клінічний матеріал. Здобувачем обстежено 112 хворих на хронічну серцеву недостатність. Робота побудована у відповідності з поставленою метою та завданнями. Достовірність отриманих результатів та обґрунтування висновків забезпечуються достатньо адекватним та інформативним обсягом досліджень. Слід відзначити логічну структурованість, достатнє висвітлення матеріалу та якісне оформлення роботи.

## **Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих роботах.**

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані в 11 наукових роботах, зокрема статті представлені у наукових фахових виданнях України, у закордонному науковому виданні медичного напрямку (Польща); отриманий 1 деклараційний патент України на корисну модель. Положення дисертаційної роботи були неодноразово представлені на конгресах та науково-практичних конференціях.

## **Оцінка змісту та завершеності дисертації.**

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації. В цілому, дисертація Загородньої Л.І. заслуговує позитивної оцінки. Роботу відрізняє високий науково-методичний рівень, наукова новизна та практичне значення, але ж вона не позбавлена деяких недоліків:

1. С-реактивний протеїн є маркером системного запалення, визначення його за допомогою латекс-аглотинації є якісною реакцією виявлення і не дозволяє проводити кількісні вимірювання, особливо у діапазоні низьких значень. Для цього доцільно було

використовувати імуноферментний аналіз.

2. У тексті автореферату не наведено даних щодо використаних у роботі методик статистичної обробки результатів дослідження.
3. Подекуди у тексті зустрічаються граматичні та орфографічні помилки.

В плані наукової дискусії виникли наступні питання, на які б хотілося отримати відповідь дисертанта:

1. Як Ви вважаєте, визначати функціональний нирковий резерв потрібно всім хворим на хронічну серцеву недостатність і чому?

2. На рис. 2 у авторефераті відображена патофізіологічна модель розвитку хронічної хвороби нирок при зменшенні фракції викиду лівого шлуночку. Чому не відображена роль антидіуретичного гормону, якому за умов гіповолемії та змін осмотичного тиску крові належить провідна роль у регуляції водно-сольового балансу?

3. Наведіть точну методику розрахунку функціонального резерву нирок, які саме показники вивчалися і як вони були пов'язані з адаптаційними здатностями кардіоренального континуума?

**Висновок про відповідність дисертації вимогам ДАК МОН України.**

Дисертаційна робота Загородньої Л.І. на тему: «Особливості патогенезу порушень водно-сольового обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність та обґрунтування шляхів їх корекції» є закінченою самостійною роботою, сукупність результатів якої можна кваліфікувати як вирішення наукової задачі, що полягає в практичних рекомендаціях щодо корекції водно-сольового порушення функції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність з порушеною систолічною функцією лівого шлуночку на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічній хвороби та розробленні профілактичних заходів щодо попередження розвитку набрякового синдрому і хронічних хвороб нирок.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем, обґрунтованістю



висновків, науковою новизною та практичною значимістю дисертація цілком відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а її автор є гідною ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри хірургічних хвороб  
ПВНЗ «Київський медичний університет  
УАНМ» МОЗ України,  
доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник

ПІДПИС  
ЗАСВІДЧУЄ:  
НАЧАЛЬНИК  
БАЛІЧЕР О.А.



Борис Р. М.