

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри внутрішніх хвороб 2 та фтизіатрії  
Дніпровського державного медичного університету

**КУРЯТИ ОЛЕКСАНДРА ВІКТОРОВИЧА**

на дисертаційну роботу PhD-аспіранта кафедри пропедевтики внутрішньої  
медицини, променевої діагностики та променевої терапії

Запорізького державного медичного університету

**ЛИСЕНКА ВЛАДИСЛАВА АНДРІЙОВИЧА**

«Порушення тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу  
та їх медикаментозна корекція» представлена до офіційного захисту  
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона  
здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

**Актуальність.** Ураження серця і нирок не тільки широко поширені в популяції, а й часто співіснують. Більш ніж у двох третин хворих на серцеву недостатність без супутньої первинної патології нирок виявляється їх хронічна хвороба, поширеність якої серед хворих на декомпенсовану ХСН становить 50-70%. Мета-аналіз Smith G.L. et al., який об'єднав дані 80 098 пацієнтів з ХСН, показав, що дисфункція нирок зустрічалася у 63% хворих, причому у 29% вона була помірною або важкою.

Доведено, що з одного боку, у пацієнтів із серцево-судинною патологією розвивається дисфункція нирок як наслідок серцевої патології, що призводить до розвитку ХНН. З іншого боку, у осіб з хронічним ураженням нирок, що виникли на тлі захворювання сечовивідної системи, розвивається пошкодження серцево-судинної системи, що посилює перебіг основного захворювання. В даний час нирки стали розглядати як орган, що сприяє не тільки формуванню набрякового синдрому, але і прогресуванню дисфункції міокарда. Це пов'язано з тим, що нирки здатні викликати дилатацію ЛШ шляхом збільшення переднавантаження, а активізація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи сприяє розвитку гіпертрофії і фіброзу міокарда. При цьому, патогенез погіршення ренальної функції при декомпенсації ХСН залишається не до кінця з'ясованим. Очевидно, первинність захворювань нирок і серцево-судинної системи має дуже умовний характер (кардіо-ренальний або рено-кардіальний синдром), оскільки ураження одного органу незмінно призводить до погіршення функції іншого. На думку деяких дослідників, стан нирок слід розглядати як можливий «медіатор прогресування ХСН».

Незважаючи на існування безсумнівних патофізіологічних передумов, значення дисфункції нирок як прогностичного фактора тривалий час недооцінювалося та ігнорувалося. Навіть найбільші дослідження (CONSENSUS, SOLVD) не розглядали вплив дисфункції нирок на виживаність пацієнтів з ХСН. До нині ступінь дисфункції нирок не вказується в діагнозі хворих на ХСН.

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що дисфункція нирок значно погіршує прогноз у хворих на ХСН, особливо з низькою фракцією викиду лівого шлуночка. Рандомізовані дослідження SOLVD і SAVE показали зв'язок між дисфункцією нирок та смертністю пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ. При зниженій систолічній функції ЛШ ризик летальності зростає в 3,8 рази, а при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – в 2,1 рази. У мета-аналізі Smith G.L., et al., річна смертність у хворих на ХСН без дисфункції нирок склала 24%, при наявності супутньої дисфункції нирок - 38%, при помірній або важкій - 51%.

До основних критеріїв діагностики дисфункції нирок належать підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові або зниження ШКФ, наявність мікроальбумінурії (МАУ) або макроальбумінурії. МАУ є найбільш раннім маркером ураження нирок. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові не завжди відображає зміни ШКФ. Цістатін С розглядається як більш надійний маркер порушень клубочкової фільтрації. ШКФ розрахована за кліренсом цістатину С не залежить від антропометричних і гендерних даних. Цістатін С також довів свою прогностичну значимість, як сильний і незалежний предиктор кардіальної смертності у пацієнтів з тяжкою ХСН та нормальною або м'яко порушеною ренальною функцією.

Однак всі дослідження дисфункції нирок у хворих на ХСН стосувалися оцінки переважно клубочкової фільтрації. Тільки вміст білка альфа 1-мікроглобуліна в сечі відображає тяжкість і ступінь ураження ниркових каналців, а збільшення його концентрації в сечі вказує на помірні і тимчасові зміни, не пов'язані з порушенням гістоморфологічної будови нирок. Білок альфа 1-мікроглобуліна в сечі визнаний раннім чутливим маркером доклінічної патології нирок, що розвивається при ускладненій ІХС, його збільшена екскреція з сечею може передувати підвищенню рівнів сироваткового креатиніну.

Інші маркери ураження тубуло-інтерстиція (KIM 1, NGAL, NAG) традиційно використовувалися лише з метою діагностики гострого пошкодження каналцевого апарату нирок, і не оцінювалися у хворих на ХСН. Відсутні дані про їх прогностичне значення у хворих на ХСН та можливу участь в кардіальному ремоделюванні.

Фактично немає робіт з вивчення дисфункції нирок, в основі якої лежить ураження тубуло-інтерстицію, у хворих на ХСН ішемічного генезу. Цілком логічним є фокусування дослідження на оцінці не тільки показників клубочкової фільтрації, а й на функції тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН.

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

Дисертаційна робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз,

порушення мозкового кровообігу)», строки виконання 2017-2021 р.р., № державної реєстрації 0117U006956. Здобувач є співвиконавцем вищезазначеної роботи.

### **Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації.**

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані коректно, базуються на результатах обстеження достатньої кількості хворих (220 осіб), сучасних високоінформативних методах діагностики та достовірній статистичній обробці матеріалів. Дослідження виконано на метрологічно повіреному обладнанні, про що свідчить довідка №372 від 01.09.2021 року. Дослідження відповідає вимогам, нормам та основним положенням Гельсінської декларації щодо проведення біомедичних досліджень, що підтверджено протоколом №7 від 02.09.2021 року Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті.

Вищезазначене підтверджує, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, який відповідає вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеню доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше доведено вплив ураження тубуло-інтерстицію нирок (за вмістом NGAL, NAG, KIM 1) на перебіг ХСН ішемічного генезу.

Вперше отримано нові наукові дані щодо залежності структурно-геометричних та функціональних показників серця від ураження тубуло-інтерстицію нирок, проаналізовано їх взаємовідносини та динаміку впродовж трирічного періоду лікування.

Вперше обґрунтовано можливість використання NGAL в якості маркеру патологічного ремоделювання серця у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Вперше показано, що найліпші результати лікування хворих на ХСН ішемічного генезу асоціюються з малими добовими дозами раміприлу, карведілолу, торасеміду, АМР (спіронолактону/еплеренону), та розувастатину, але з добовою дозою аторвастатину не менше ніж 10 мг.

Доповнено наукові дані щодо особливостей кардіального ремоделювання серця у хворих з різними фенотипами ХСН в залежності від порушення фільтраційної функції та тубуло-інтерстицію нирок.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Визначено ехографічні критерії систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН та впроваджено в практику алгоритм її диференційної діагностики, що дозволяє забезпечити персоніфікований підхід до вибору лікувальної тактики.

Запроваджено новий підхід в діагностиці порушень тубуло-інтерстицію у хворих на серцеву недостатність, який полягає в визначенні вмісту сироваткового NGAL.

Втілено в практику нові принципи діуретичної терапії, що базуються на визначенні плазмової концентрації натрію у хворих на ХСН. Встановлено



критичні значення вмісту натрію в плазмі, який у хворих на ХСН доцільно підтримувати на рівні понад 142,5 ммоль/л.

Розроблено алгоритм скринінгу хворих з кардіоренальним синдромом із несприятливим трирічним прогнозом, який залежить від віку, ваги тіла, індексу ТЕІ, трансмітрального градієнту тиску та максимальної швидкості кровотоку в аорті та не залежить від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

В практику роботи закладів охорони здоров'я впроваджено рекомендації щодо покращення результатів лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу шляхом застосування комбінації низьких добових доз препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову та симпато-адреналову системи.

Практичні рекомендації впроваджено в практику роботи закладів охорони здоров'я України в м. Дніпро, м. Чернівці, м. Запоріжжя, м. Івано-Франківськ, у навчальну та наукову роботу кафедр ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Дніпровського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці: 10 статей, з яких 3 статті у зарубіжних журналах; 7 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 5 статей у журналах, які індексуються міжнародними науко-метричними базами Web of Science, Scopus; 12 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 4 з яких в матеріалах закордонних конгресів.

#### **Загальна характеристика змісту і структури дисертації.**

Дисертаційна робота написана в класичному стилі. Зміст дисертації викладено на 265 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури та додатків. Список літератури налічує 207 джерел (з них 36 кирилицею, 171 латиною). Ілюстративний матеріал роботи представлено 7 формулами, 55 таблицями, 46 рисунками.

Вступ включає всі структурні компоненти, які передбачені вимогами до оформлення дисертаційних робіт. Актуальність обраної теми всебічно обґрунтована. Мету та задачі дослідження викладено чітко і конкретно.

**Розділ 1.** У огляді літератури автором проаналізовано достатню кількість сучасних вітчизняних та закордонних джерел, що дозволило достатньо повно охарактеризувати сучасний стан проблеми та визначити проблемні питання. Огляд викладено змістовно. Зауважень до розділу немає.

**Розділ 2.** Традиційно другий розділ присвячено загальній характеристиці обстежених хворих та методам дослідження. Дизайн дослідження чітко структурований. До основної групи було залучено 130 хворих на ХСН. Групу порівняння склали 90 осіб з ішемічною хворобою

серця без ознак ХСН. Всі хворі на ХСН отримували базисну терапію, у відповідності до сучасних рекомендацій. Хворі основної групи були рандомізовані до прийому еплеренону/спіронолактону. Всі загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що були використані здобувачем під час виконання дисертаційної роботи ретельно описано. Зауважень до розділу немає.

**Розділ 3.** В цьому розділі автор дослідив особливості кардіального ремоделювання у хворих на ХСН в залежності від фенотипу: зі зниженою ФВ, зі збереженою ФВ лівого шлуночка та з фібриляцією передсердь. На підставі проведеного в розділі аналізу автором удосконалено діагностику систолічної дисфункції лівого шлуночка. Запропоновано п'ять додаткових ехокардіографічних критеріїв, в тому числі показники тканинної доплерографії, що сприяють підвищенню якості діагностики фенотипів ХСН. Принципових зауважень до розділу немає.

**Розділ 4.** В розділі проведено аналіз залежності перебігу ХСН, процесів перебудови серця при різних фенотипах ХСН у хворих на ХСН від порушень фільтраційної здатності і ураження тубуло-інтерстицію нирок. Підрозділ 4.1 присвячено дослідженню взаємозв'язку фільтраційної здатності нирок з фенотипами ХСН, систолічною, діастолічною функцією та типами геометрії лівого шлуночка. В підрозділі 4.2 аналізуються зміни серцевих функцій в залежності від ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН. В даному розділі також наведено результати ROC-аналізу, що дозволило визначити критичні значення маркерів ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН ішемічного генезу. Принципових зауважень до розділу немає.

**Розділ 5.** Розділ присвячено оцінці трирічного прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність в поєднанні з ураженням тубуло-інтерстицію нирок. Переконливо показано, що трирічний прогноз залежить від віку, ваги тіла, індексу ТЕІ лівого шлуночка, трансмітрального градієнту тиску та максимальної швидкості кровотоку в аорті. Автором доведено, що відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН не залежить від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок. Принципових зауважень до розділу немає.

**Розділ 6.** В розділі наведено результати трирічного лікування хворих на хронічну серцеву недостатність. Показано, що найкращі результати лікування хворих пов'язані з низькими добовими дозами ІАПФ, АМР, петльових діуретиків, незалежно від фенотипу ХСН, або наявності ураження тубуло-інтерстицію. Принципових зауважень до розділу немає.

В розділі аналіз та узагальнення результатів отримані дані ретельно зіставляються з результатами РКД та мета-аналізів. Обговорюються недоліки, переваги, обмеження досліджень інших авторів. Формулюються аналітичні висновки. Принципових зауважень до розділу немає.

**Висновки** відповідають поставленим меті та завданням. Можливе більш стисле викладення висновків. Надані практичні рекомендації чіткі та логічні. Дисертація оформлена у повній відповідності до існуючих вимог.

#### **Зауваження та запитання.**

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою принципових зауважень не виявлено. Зустрічаються поодинокі стилістичні описи та орфографічні помилки. Деякі розділи дещо перевантажені масивними таблицями. Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову та практичну цінність. На деякі дискусійні питання хотілось би отримати відповіді.

1. Які стратегія терапії петльовими діуретиками найбільш оптимальна з погляду на отримані Вами результати?
2. Чому на Вашу думку, у хворих на ХСН ішемічного генезу найкращій ефект впливу статинотерапії на кінцеві кумулятивні точки асоціюються із добовою дозою розувастатину менше 10 мг, а аторвастатину, навпаки, понад 10 мг?

#### **Висновок.**

Дисертаційна робота Лисенка Владислава Андрійовича «Порушення тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу та їх медикаментозна корекція» є самостійною завершеною науковою працею, яка містить нові наукові дані, які розв'язують актуальну проблему в сучасній внутрішній медицині – покращення результатів лікування хворих на хронічну серцеву недостатність з ураженням тубуло-інтерстицію шляхом вивчення особливостей перебігу захворювання, порушень процесів кардіального ремоделювання та функціональних змін нирок, можливостей їх медикаментозної корекції.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладання в опублікованих працях результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п.10, 11 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Завідувач кафедри  
внутрішніх хвороб 2 та фтизіатрії  
Дніпровського державного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор

О.В. Курята

