

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію **Костюк Олени Сергіївни** на тему: «**Гіпертрофічна кардіоміопатія свійського kota (поширення, прогноз та фактори ризику)**», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина»

Актуальність теми дисертації. Однією з найбільш поширених хвороб серця у свійського kota є гіпертрофічна кардіоміопатія, розвиток патологічного процесу якої супроводжується потовщенням стінок серця, що призводить до порушення його діастолічної функції. Водночас, велика кількість захворювань у тварин, та особливо часто у котів, може мати абсолютно безсимптомний перебіг. Так, у тварин даного виду, а саме у котів, більшість захворювань перебігають у латентній формі, або не мають симптомів чи супроводжуються лише втратою апетиту та пригніченням. Це є причиною того, що лікарі ветеринарної медицини й досі точно не знають поширеність захворювань серця у свійського kota, навіть не зважаючи на можливості застосування новітніх методів діагностики у сучасній ветеринарній медицині.

Отже, незважаючи на те, що гіпертрофічна кардіоміопатія у свійського kota зустрічається доволі часто, діагностувати дане захворювання досить складно, оскільки у більшості випадків перебіг хвороби є абсолютно безсимптомним.

При тім, найбільш точним методом діагностики кардіоміопатій у свійського kota, є ультразвукове дослідження серця (ехокардіографія), що стало можливим в Україні лише в останні десятиліття.

Відомо, що дослідження щодо поширеності кардіоміопатій у свійського kota були проведені у різних країнах Європи та Америки, але кожне з них мало певні відмінності у результатах, особливо дані відрізнялися у свійських котів різних порід. Це і стало причиною вибору теми наукової роботи дисертантки, адже за результатами моніторингових досліджень дисертантки, поширеність кардіоміопатій у котів в умовах мегаполісу є маловивченою. Окрім того, існує ймовірність, що поширеність захворювань серця у свійського kota у даному регіоні може відрізнятися.

Саме тому дисертація Олени Костюк на тему: «Гіпертрофічна кардіоміопатія свійського kota (поширення, прогноз та фактори ризику)», яка присвячена оцінці поширеності кардіоміопатії серед домашніх котів та серед котів інших порід, є актуальною та має теоретичне і практичне значення для фахівців гуманної та ветеринарної медицини. Такі дослідження дадуть можливість виявити загальну поширеність гіпертрофічної кардіоміопатії серед котів та запропонувати рекомендації для практикуючих лікарів ветеринарної медицини щодо діагностики даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою частиною науково-дослідної тематики кафедри внутрішніх хвороб тварин Національного університету біоресурсів і природокористування України згідно з науковою темою: «Розробити методи комплексної візуальної діагностики внутрішніх хвороб дрібних домашніх тварин з використанням комп'ютерних технологій» (номер державної реєстрації 0112U001928, 2012–2024 рр.). Авторкою виконано розділ «Гіпертрофічна кардіоміопатія у свійського kota».

Наукова новизна роботи. Новизна дисертації Олени Костюк характеризується теоретичним узагальненням та новим вирішення наукового завдання щодо поширеності, прогнозування та факторів ризику за гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota в умовах мегаполісу.

У науковій роботі дисертантки, у результаті проведеного нею дослідження, уперше встановлено, що кардіоміопатія серед котів віком 2–14 років в умовах мегаполісу реєструється у 14 % котів породи домашня короткошерста та у 24 % котів породи британська короткошерста.

Дисертанткою вперше встановлено, що у котів породи британська короткошерста за гіпертрофічної кардіоміопатії розмір папілярних м'язів більший (ширина $5,7 \pm 0,13$, висота $6,9 \pm 0,18$, $P < 0,001$), порівняно зі здоровими котами цієї ж породи, що підвищує точність діагностики гіпертрофічної кардіоміопатії у породи британська короткошерста.

У дисертації наведено, що потовщення міокарду лівого шлуночка не впливає на виживаність котів з ознаками кардіогенного набряку легень. Доведено, що співвідношення лівого передсердя до аорти $> 2,2$, систолічна дисфункція лівого шлуночка і спонтанне контрастування крові є несприятливими факторами виживаності котів за кардіогенного набряку легень.

За результатами досліджень дисертанткою вперше розроблено бальну систему оцінки ступеня тяжкості ураження легень за кардіогенного набряку та доведено, що ураження паренхіми легень на 3–4 бали є фактором, що впливає на виживаність свійського kota за кардіогенного набряку легень.

Вперше встановлено, що пік загибелі котів з ознаками гіпертрофічної кардіоміопатії відзначається впродовж 2–3 років їх життя після встановлення діагнозу. У котів, що загинули протягом 4-х років спостереження, частіше діагностовано серцеву недостатність. Ритм галопу, що виявлений у 66 % котів за кардіоміопатій, вказує на значне зниження еластичності міокарду, надає інформацію про ступінь тяжкості хвороби і є негативною прогностичною ознакою виживаності цих тварин.

Крім того, дисертанткою вперше доведено, що вірогідність виживання у перший рік життя котів після встановлення діагнозу гіпертрофічна кардіоміопатія складає 86 %. Вірогідність виживання котів на другий рік життя після встановлення діагнозу складає 50 %, тоді як на третій рік цей показник різко знижується до 15 %. Це доповнює теоретичні знання щодо швидкості розвитку патологічного процесу у котів.

Дисертанткою вперше розроблено шкалу ступеню важкості уражень легень у свійського kota за найпоширенішого ускладнення – набряку легень, що дозволяє скорегувати дозування призначених засобів сечогінної дії під час стабілізації тварини у відділенні інтенсивної терапії.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що за результатами отриманих дисертанткою наукових досліджень щодо поширеності, прогнозування та факторів ризику за гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota в умовах мегаполісу, нею запропонована схема профілактичних заходів для зниження ризиків подальшого поширення гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota різних порід. При тім, рання діагностика дозволяє лікарю ветеринарної медицини проводити консультативну роботу з власниками котів та попереджати різке погіршення стану тварин.

Результати досліджень використовуються у навчальній роботі під час викладання дисциплін «Клінічна діагностика хвороб тварин», «Внутрішні хвороби тварин» та «Спеціальна пропедевтика, терапія і профілактика внутрішніх хвороб тварин» на кафедрі внутрішніх хвороб тварин Національного університету біоресурсів і природокористування України, на кафедрі внутрішніх хвороб і клінічної діагностики тварин Державного біотехнологічного університету та на кафедрі клінічної діагностики і внутрішніх хвороб тварин факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Запропоновано ряд рекомендацій для практикуючих лікарів ветеринарної медицини щодо діагностики кардіоміопатії у котів, оцінки рентгенограми грудної порожнини у котів з набряком легень та ступеня їх уражень як маркера можливої загибелі тварин. Розроблена оцінка ступеню змін на рентгенограмах котів за набряку легень може бути використана лікарями ветеринарної медицини для формування прогнозу у важкохворих тварин у відділенні інтенсивної терапії.

Впроваджено протокол бальної оцінки рентгенограм грудної порожнини у котів за гострого стану кардіогенного набряку легень у відділенні інтенсивної терапії ветеринарної клініки «Зоолукс», ветеринарної клініки «Ветлайн» і «Алден-Вет» м. Київ, Київської області.

Структура роботи, обґрунтованість та достовірність результатів досліджень, заключень та висновків дисертантки. Дисертацію викладено на 147 сторінках, робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методики досліджень, результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел. Список використаних джерел налічує 136 найменування, з яких 120 латиницею та додатків. Матеріали проілюстровано 8 таблицями та 30 рисунками.

У розділі 1 **«Огляд літератури»** у логічній послідовності викладено науковий матеріал, присвячений інформації щодо актуальності досліджень та оцінки результатів щодо гіпертрофічної кардіоміопатії у котів. Показано, що гіпертрофічна кардіоміопатія котів є не лише прихованою хворобою, що може вплинути на загальну тривалість життя тварини, але також є моделлю для вивчення з точки зору гуманної медицини. Вірогідно, що генетична схильність, перебіг, ускладнення і фактори ризику є багато у чому спільними для гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota і людини. Це сприяє глибшому розумінню захворювання і може бути напрямом розроблення нових методів діагностики.

Розділ 2 **«Матеріали і методи досліджень»** містить детальну інформацію щодо досліджень гіпертрофічної кардіоміопатії у котів (породи домашня короткошерста віком 2–14 років) для встановлення поширеності кардіоміопатій та оцінки популяції свійських котів окремих порід, що відносяться до групи ризику (британська короткошерста, мейн кун, сфінкс) тощо.

При цьому дисертанткою застосовано різноманітні та сучасні методи досліджень: клінічні, рентгенографічні (рентгенографічне дослідження органів грудної порожнини), ехографічні (дослідження органів грудної порожнини та ехокардіографія), статистичні методи досліджень (опрацювання отриманого цифрового матеріалу дослідження).

Розділ 3 **«Результати власних досліджень»** включає 7 підрозділів, а в кінці даного розділу авторкою дисертації зроблено узагальнюючі висновки щодо одержаних нею результатів досліджень.

Перший підрозділ 3.1 *«Поширеність гіпертрофічної кардіоміопатії серед котів різних порід»*, у свою чергу, містить три підрозділи, у яких представлено дані щодо клінічного огляду тварин дослідних груп та дані їх ехокардіографії. У даному підрозділі показано, що найбільш поширеною у дослідженні породою свійського kota є домашня короткошерста. За дослідження встановлено, що шум у серці свійського kota не є ознакою захворювання серця і може з'являтися внаслідок стресу. При тім захворювання є більш поширеним серед самців, а гіпертрофічна кардіоміопатія є більш поширеною серед котів породи британська короткошерста, порівняно з домашньою короткошерстою.

У другому підрозділі 3.2 *«Особливості ехокардіографічних змін за гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota породи британська короткошерста»* показано, що найбільш поширеною аномалією у свійського kota за гіпертрофічної кардіоміопатії є симетрична гіпертрофія стінок лівого шлуночка. При тім розширення лівого передсердя не є прямо-пропорційним ступеню гіпертрофії міокарду у свійського kota.

До того ж встановлено, що розмір папілярних м'язів серця у котів порід британська короткошерста і домашня короткошерста статистично не відрізняється, а збільшення розміру папілярних м'язів, що характерно для котів породи британська короткошерста може бути першою ознакою гіпертрофічної кардіоміопатії.

Третій підрозділ 3.3 *«Оцінка факторів ризику загибелі за гострої серцевої недостатності у свійського kota»* включає три підрозділи: 3.3.1 «Дані клінічного огляду котів дослідних груп»; 3.3.2 «Рентгенологічні зміни у котів дослідних груп» та 3.3.3 «Ехокардіографічні зміни в котів дослідної і контрольної груп». У даному підрозділі

дисертанткою доведено, що є ряд факторів, які можуть вплинути на перебіг серцевої недостатності у свійського kota та вказувати на несприятливий прогноз, а саме: збільшення розміру лівого передсердя у свійського kota є несприятливим фактором; товщина стінок лівого шлуночка серця у свійського kota може не мати значного впливу на вірогідність загибелі тварин від серцевої недостатності; наявність спонтанного контрастування у порожнині лівого передсердя свійського kota є несприятливим фактором; ступінь ураження легень за кардіогенного набряку у свійського kota має значний вплив на тривалість його життя.

Четвертий підрозділ 3.4 *«Перебіг гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota протягом 4-х років спостереження та причини загибелі тварин»* включає три підрозділи: 3.4.1 «Поширеність різних типів кардіоміопатій у свійського kota»; 3.4.2 «Дані клінічного огляду котів дослідних груп»; 3.4.3 «Вживаність котів за гіпертрофічної кардіоміопатії».

Згідно проведених досліджень, дисертантка доводить, що ритм галопу під час аускультатії частіше зустрічався у групі котів, що загинули впродовж 4-х років спостереження, а даний показник є негативною прогностичною ознакою.

Окрім того авторкою дисертації доказано, що виживаність котів за гіпертрофічної кардіоміопатії впродовж 4-х років спостережень є високою, порівняно з іншими формами кардіоміопатій і складає 86 %. Тоді як коти за фенотипу дилатаційної кардіоміопатії загинули впродовж тижня після дати встановлення діагнозу.

У п'ятому підрозділі 3.5 *«Перебіг гіпертрофічної кардіоміопатії у kota породи британська короткошерста і її ускладнення»* за даними клінічного огляду kota відзначено зникнення систолічного парастернального шуму під час аускультатії серця. Причиною є зміна внутрішньої структури лівого шлуночка серця в результаті прогресування хвороби, обструкція вихідного тракту більше не розвивається. Отже, зникнення шуму не пов'язане з покращенням стану, але у даного kota навпаки – свідчить про прогресування хвороби.

Поява ритму галопу вказує на погіршення діастолічної функції, що краще помітна в умовах стресу (на початку клінічного прийому тварини).

Всі показники ЕхоКГ свідчать про поступове прогресування хвороби серця. Збільшення камери лівого передсердя є відображенням погіршення діастолічної функції лівого шлуночка і вказує на високий ризик утворення тромбів. Прийнято рішення посилити протитромбічну терапію, до схеми лікування додано ривароксабан у дозі 1 мг/кг один раз на добу.

На дату останнього візиту власників тварин у клініку ветеринарної медицини загальний стан kota стабільний. Йому застосовують всі призначені препарати. Контрольні огляди тварини проводяться кожні 4–5 місяців або у разі раптового погіршення її стану. Власника kota повідомлено про поступове погіршення стану тварини, ризик утворення тромбів в неї, роз'яснено можливі клінічні симптоми (парапарез, вокалізація, задишка), за появи яких необхідно терміново звернутися до ветеринарної клініки.

У шостому підрозділі 3.6 *«Перебіг ускладнення гіпертрофічної кардіоміопатії у kota породи британська короткошерста. Кардіогенний набряк легень і лікування в умовах відділення інтенсивної терапії»* представлено та розроблено схеми лікування хворого kota, водночас після восьми місяців лікування, унаслідок ускладнення гіпертрофічної кардіоміопатії, що призвело до кардіогенного набряку легень спостерігали раптову загибель kota.

У сьомому підрозділі 3.7 *«Перебіг фенотипу дилатаційної кардіоміопатії у kota породи домашня короткошерста»* показано результатами проведених досліджень хворого kota зі встановленим діагнозом – фенотип дилатаційної кардіоміопатії (ускладнення правобічною серцевою недостатністю та миготливою аритмією). Для надання допомоги kota рекомендовано госпіталізувати, але власники відмовилися від госпіталізації і було призначено амбулаторне лікування.

Призначена терапія: фуросемід у дозі 0,3 мг/кг маси тіла двічі на добу підшкірно, пімобендан у дозі 0,25 мг/кг маси тіла двічі на добу внутрішньо, верошпірон у дозі 3 мг/кг маси тіла один раз на добу, клопідогрель 18,75 мг внутрішньо один раз на добу. Для стимуляції апетиту було призначено ципрогептадин у дозі 1 мг/кг маси тіла двічі на добу.

На жаль, призначене лікування не полегшило стан kota і власниками було прийнято рішення про проведення евтаназії через 3 дні після початку лікування.

Таким чином у розділ 3 дисертації показано поширеність гіпертрофічної кардіоміопатії серед котів породи домашня короткошерста в умовах мегаполісу, що складає 14 %. У котів породи британська короткошерста поширеність гіпертрофічної кардіоміопатії є значно вищою і становить 24 %.

Порівняння хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію котів породи британська короткошерста зі здоровими тваринами цієї ж породи вказує на більший розмір папілярних м'язів у хворих тварин (ширина $5,7 \pm 0,13$ мм, висота $6,9 \pm 0,18$ мм). Виявлена різниця є статистично достовірною ($P < 0,001$).

Встановлено, що потовщення міокарду лівого шлуночка не впливає на виживаність котів з ознаками кардіогенного набряку легень. Доведено, що несприятливими факторами виживаності у котів за кардіогенного набряку легень є співвідношення лівого передсердя до аорти $> 2,2$, а також зниження систолічної функції і ехо ознаки ризику утворення тромбів (спонтанне контрастування). За кардіогенного набряку легень ураження паренхіми легень є фактором, що впливає на виживаність.

Найбільш злоякісною формою є дилатаційна кардіоміопатія і всі коти з цією формою кардіоміопатії загинули протягом перших кількох тижнів їх лікування. Більшість котів, що загинули протягом 4-х років спостереження, належали до породи британська короткошерста. Більш важкий перебіг гіпертрофічної кардіоміопатії мають самці.

Між наявністю ритму галопу, а отже і ступенем діастолічної дисфункції та ризиком загибелі котів з ознаками гіпертрофічної кардіоміопатії, є взаємозв'язок. Тварин, що загинули протягом періоду спостереження, мали ритм галопу у 4 рази частіше, порівняно з тваринами контрольної групи.

Дослідження, виконані дисертанткою, проведені з дотриманням норм біологічної безпеки та принципів біоетики. Застосовані методики у дисертації відповідають завданням, поставленим перед дисертанткою і дають можливість провести дослідження методично правильно та грамотно.

У розділі 4 «Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень» авторка змістовно, послідовно, об'єктивно аргументує накопичені нею експериментальні та наукові факти, порівнюючи їх із результатами досліджень інших науковців.

Апробація результатів досліджень, повнота їх викладення в опублікованих працях, достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій. Основні положення дисертації було обговорено і схвалено на: Львівсько-Вроцлавській науковій конференції з діагностики і терапії внутрішніх хвороб тварин: минуле, сьогодення, майбутнє (м. Львів, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні тенденції ветеринарної освіти та науки» (м. Київ, 2019 р.); Кардіологічній конференції Boehringer Ingelheim Cardio Day Ukraine (м. Київ, 2022–2024 рр.); на семінарах, конференціях і курсах на базі ветеринарної клініки «Зоолукс» (м. Київ, 2017–2024 рр.)

Матеріали дисертації опубліковано у 10 наукових працях, з яких стаття у закордонному виданні, проіндексованому у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection, 3 статті у науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, 2 статті в інших виданнях, 4 тези наукових доповідей.

Наукові положення і висновки, викладені у дисертації, співставленні з даними літературних джерел і базуються на результатах власних досліджень, які виконано на достатньому експериментальному матеріалі з використанням сучасних методів досліджень і їх достовірність не викликає сумніву.

Результати досліджень узагальнено у дев'яти висновках. На підставі одержаних результатів зроблено практичні пропозиції виробництву.

Дисертація написана державною мовою, грамотно, має чітку конструкцію і продумано логічну концепцію, оформлена згідно чинних вимог, висновки відповідають отриманим даним.

Оцінюючи позитивно дисертацію Олени Костюк вважаємо за необхідне висловити деякі **зауваження та дискусійні питання:**

Зауваження

1. У розділі «Вступ» у підпункті «Методи досліджень» (с. 21), бажано було б вказати крім клінічних, рентгенографічних, ехографічних та статистичних методів досліджень, ще й гематологічні, так як їх дисертантка використовувала у своїй роботі і такі методи є описані у розділі 2 «Матеріал та методи досліджень» (с. 51–52).

2. У підрозділі 1.4 «Патофізіологічні зміни за гіпертрофічної кардіоміопатії» розділу 1 «Огляд літератури» наведено рис. 1.2 Теоретична діаграма взаємозв'язку тиск/об'єм (с. 31). На наш погляд, для кращого сприйняття наглядного матеріалу на даному рисунку, інтерпретацію рисунка краще показати у тексті підрозділу. Теж саме стосується і рис. 1.3 (с. 32).

3. У розділі 2 «Матеріал та методи досліджень» не вказано, за якими методиками проводили гематологічні дослідження, а саме, визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів та гематокриту.

4. У тексті дисертації інколи зустрічаються граматичні та стилістичні помилки, наприклад, на с. 51, у переліку досліджень крові замість терміну «...креатинін» написано «...реатинін» тощо.

5. У підрозділі 3.2 «Особливості ехокардіографічних змін за гіпертрофічної кардіоміопатії у свійського kota породи британська короткошерста» розділу 3 «Результати власних досліджень» у табл. 3.2 «Порівняльна характеристика параметрів ЕхоКГ у здорових та хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію котів породи британська короткошерста» (с. 62) кількість тварин вказана по різному: $n=30$; $n=10$; $n=5$.

6. У пункті 3.3.2 «Рентгенологічні зміни у котів дослідних груп» розділу 3 «Результати власних досліджень» показано рис. 3.4. (діаграма) «Порівняльна характеристика змін на рентгенівському знімку...» (с. 68), на якого немає посилання у тексті. Водночас, така нумерація є на рис. 3.4 (с. 66) «Рентгенівські знімки грудної клітки свійського kota...».

Питання

1. Чи зустрічається випадки гіпертрофічної кардіоміопатії у інших видів свійських ссавців?

2. Чи може за гіпертрофічної кардіоміопатії, за ураження лівого передсердя та лівого шлуночка серця, розвиватися правобічна серцева недостатність?

3. Чи зустрічали клінічні симптоми кашлю у хворих котів, як симптом серцевої недостатності?

4. Поясніть, чому розвивається плевральний випіт у котів за гіпертрофічної кардіоміопатії?

5. Які гістологічні зміни у серці, легенях тощо властиві для гіпертрофічної кардіоміопатії?

6. Поясніть мету застосування препарату спіронолактону та відсутність його у схемі лікування в матеріалах та методах досліджень?

7. Поясніть дію препаратів антитромбоксантів (клопідогрелю та ривароксабану), які Ви використовували у схемі лікування хворих тварин у домашніх умовах, їх переваги?

Відзначені недоліки жодним чином не знижують загальної позитивної оцінки дисертації, а поставлені запитання носять уточнюючий та дискусійний характер. Загалом вважаємо, що авторка дисертації зробила істотний внесок у вирішенні поставлених задач ветеринарної медицини.

Висновок. Дисертація на тему: «Гіпертрофічна кардіоміопатія свійського kota (поширення, прогноз та фактори ризику)» є завершеною науково-дослідною роботою, яка за оформленням, актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням

отриманих результатів відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її авторка Костюк Олена Сергіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина».

Офіційний опонент професор кафедри зоології, біологічного моніторингу та охорони природи Житомирського державного університету імені Івана Франка, доктор ветеринарних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України Леонід ГОРАЛЬСЬКИЙ