

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Коржа Олексія Миколайовича

завідувача кафедри загальної практики – сімейної медицини

Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

на дисертаційну роботу Болотських Г.В. на тему:

**«Роль фіброзно-запальних та генетичних предикторів перебігу хронічної
серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу»,
поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби до спеціалізованої вченої
ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному
університеті МОЗ України**

Актуальність теми дисертації

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є результатом багатьох серцево-судинних захворювань і характеризується прогресуючим перебігом і несприятливим прогнозом. Нині, невпинно зростає кількість доказів, що свідчать на користь того, що ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ) та ХСН зі збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ), ймовірно, не стільки стадії еволюції одного захворювання, скільки різні фенотипи останнього із притаманними їм патофізіологічними механізмами реалізації кардіоваскулярних порушень, клінічними результатами і прогнозом.

ХСНзбФВ є результатом комплексної взаємодії генетичних, нейрогормональних, запально-фібротичних і біохімічних змін кардіоміоцитів і інтерстицію міокарда. Разом з цим, спільною рисою перебігу зазначеного синдрому є характерний профіль коморбідної патології. Порушення інсулін-стимульованого засвоєння глюкози широко поширено при серцево-судинних захворюваннях навіть за відсутності супутньої ендокринної патології, а розповсюдженість цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) у структурі

нозологій, що супроводжують перебіг ХСНзбФВ, за даними різних авторів становить від 30 до 70%.

За відсутності терапії з доказаною ефективністю відносно ХСНзбФВ існує гостра необхідність пошуку і розробки нових ефективних прогностичних процедур із визначенням клініко-лабораторних і генетичних предикторів розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) для більш вірогідного та своєчасного прогнозування перебігу ХСНзбФВ задля підвищення ефективності стратифікації пацієнтів до групи ризику несприятливого клінічного перебігу синтропії ХСН зі збереженою ФВ та ЦД 2 типу та вчасного призначення лікувально-профілактичних інтервенцій.

Відомим біологічним маркером розвитку дисфункції міокарду є фактор некрозу пухлин (ФНП)- α . Вивчення процесів імунного запалення та генів, що кодують прозапальні фактори в останні роки є пріоритетним напрямком сучасної кардіології, а дослідження в даній області являються актуальними і представляють інтерес, як для фундаментальної науки, так і для практичної охорони здоров'я.

Викладені аргументи переконують в актуальності та своєчасності дисертаційного дослідження Г.В. Болотських, предметом якого обрано дослідження -308 G/A поліморфізму гена ФНП- α , галектин-3, N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), показники активності медіаторів запалення (ФНП- α -6 та СРП), вуглеводного та ліпідного обмінів, параметри кардіогемодинаміки та їхні зв'язки в аспекті коморбідного перебігу ХСНзбФВ та ЦД 2 типу.

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

Дисертація виконана як фрагмент науково-дослідної роботи: «Встановити особливості застосування β -адреноблокаторів у лікуванні хворих із серцевою недостатністю у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β -адренорецепторів» (№ держреєстрації 0113U001141) відділу клінічної фармакології та фармакогенетики

неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НМАН України». Здобувач є співвиконавцем теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність

Наукові положення дисертаційної роботи базуються на клініко-анамнестичному аналізі 138 хворих із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, з них 70 хворих мали супутній ЦД 2 типу – основна група дослідження, та 68 хворих із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду без ЦД 2 типу. Контрольну групу склали 20 хворих без серцево-судинної патології.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулювала автор, ґрунтуються на основі використання сучасних методів діагностики (молекулярно-генетичне обстеження, імуноферментний аналіз із визначенням галектину-3, ФПН- α , N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), імунореактивного інсуліну у сироватці крові, ультрасонографічне дослідження діастолічної функції лівого шлуночка). Обсяг проведеного дослідження, формування груп за методом «випадок-контроль», сучасні методи статистичної обробки, коректний вибір методик аналізу даних із виконанням усіх допущень, а також використання математичного аналізу даних забезпечили отримання вірогідних результатів. Для аналізу своїх результатів та співставлення з даними інших авторів дисертант використовувала роботи вітчизняних та зарубіжних авторів, що відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

Таким чином, методична постановка мети і задач дослідження, використання сучасних високоінформативних методів обстеження пацієнтів, сучасних методів статичного аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Робота, що рецензується, є логічною за структурою і змістом, написана літературно грамотно, добре сприймається, матеріал викладено чітко і послідовно.

У роботі представлені відомості щодо апробації матеріалів дисертації на наукових з'їздах та конференціях, щодо впровадження у практику закладів охорони здоров'я, науково-дослідних установ. Це підтверджує високій рівень обґрунтованості положень та висновків дисертаційної роботи.

Новизна проведених досліджень і отриманих результатів

Визначено поширеність алелів та варіантів генотипу поліморфізму гена ФНП- α . На підставі вивчення особливостей перебігу, клінічної презентації, параметрів метаболічного, прозапального та профібротичного профілів та зіставлення їх із генотипом пацієнта, автором встановлено відсутність функціонального модулюючого впливу варіанта поліморфізму -308 G/A гена ФНП- α на перелічені показники. Поряд з цим, продемонстровано тісний зв'язок носійства А алеля із структурно-функціональними змінами, що характеризують порушення діастолічної функції лівого шлуночка. Доповненням до зазначеного факту стали отримані в результаті розширеного аналізу відомості щодо генотип-асоційованого зв'язку з кількістю одночасно присутніх факторів кардіоваскулярного ризику. Пацієнти – носії генотипів G/A та A/A мали більше одночасне навантаження факторами ризику (одночасна присутність чотирьох та більше факторів ризику виявлена у всіх хворих підгрупи пацієнтів-носіїв А алеля), тоді як гомозиготи за G алелем у більшості випадків мали незначне факторне навантаження, що було співставне із такою в осіб контрольної групи. Більш того, випадків виявлення 7 факторів ризику у цій підгрупі пацієнтів зареєстровано не було.

Новизна дисертаційної роботи також полягає в доповненні наукових знань щодо патофізіологічних чинників та патогенетичних особливостей перебігу ХСНзбФВ і ЦД 2 типу за умов їхнього поєднаного перебігу.

Показана позитивна асоціація ФНП- α та галектина-3 із параметрами вуглеводного обміну та індексом ІР-НОМА у хворих із ХСНзбФВ, що перебігає на тлі ІР та/або ЦД 2 типу. Окреслено, що формування зниження чутливості тканин до інсуліну супроводжувалося виникненням тісного

кореляційного зв'язку поміж сироватковими рівнями галектина-3 та ФНП- α , подальше погіршення порушень вуглеводного обміну призводило до вірогідного збільшення міри цього зв'язку. Продемонстровані негативні кореляційні зв'язки зазначених цитокінів і ступенем порушення діастолічної функції ЛШ.

На підставі проведення багатофакторного регресійного та дискримінантного аналізів встановлені незалежні предиктори несприятливого перебігу сполученої патології. Проведена оцінка ступеню прогностичної згоди між «золотим стандартом» діагностики та прогнозу NT-proBNP та фіброзно-запальними параметрами, що вивчались. Продемонстровано, що вказаний пептид має нижчу діагностичну спроможність та прогностичну цінність у порівнянні з сироватковими рівнями галектина-3 та ФНП- α у пацієнтів із ХСНзбФВ, що перебігає на тлі ЦД 2 типу та без нього. Уперше встановлені граничні значення для сироваткових рівнів галектина-3 та ФНП- α , що дозволяють ідентифікувати пацієнтів високого ризику несприятливого перебігу сполученої патології.

Цікавою та практично корисною бачиться остання частина роботи, що присвячені розробці шляхом застосування моделі пропорційних інтенсивностей Кокса, теоретичному обґрунтуванні та практичному впровадженні узагальненої ймовірносної моделі, яка визначає зв'язок відібраних найінформативних клініко-біохімічних параметрів з варіантом перебігу коморбідності ХСНзбФВ та ЦД 2 типу. Запропоновано метод стратифікації пацієнтів до групи високого ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій в умовах коморбідного перебігу ХСНзбФВ та ЦД 2 типу впродовж 30 місяців, заснований на використанні розробленої ймовірносної моделі зв'язку клініко-біохімічних параметрів з варіантом перебігу коморбідності ХСНзбФВ та ЦД 2 типу, орієнтований на реалізацію в реальному часі.

Значимість отриманих результатів для практики

Практична значимість результатів дисертаційної роботи полягає в удосконаленні діагностичних процедур та персоніфікації і оптимізації способів прогнозування. Виявлені автором особливості генотип-асоціаційного зв'язку дозволяють стверджувати, що мутантний А алель варіантного локусу -308 G/A гена ФНП-α у популяції пацієнтів із коморбідністю ХСНзбФВ та ЦД 2 типу виявляє ризикові властивості щодо несприятливого перебігу та високої імовірності прогресування ХСН, і тому його можна розцінювати як прогностично несприятливий.

Уточнення ролі фіброзно-запальних факторів в механізмах реалізації кардіальної патології на підставі комплексної оцінки та аналізу зазначених факторів, клініко-антропометричних характеристик, структурно-функціональних параметрів серця та їхніх зв'язків в аспекті метаболічних (вуглеводного та ліпідного обмінів) порушень у пацієнтів із ХСНзбФВ та ЦД 2 типу може слугувати науковим підґрунтям для подальшої розробки більш якісних способів діагностики, ефективних лікувально-профілактичних заходів більш точних алгоритмів прогнозування.

Досить цікавим і важливим для розуміння патогенетичних механізмів розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій при ХСНзбФВ у хворих на ЦД 2 типу та без нього було визначення найінформативних предикторів несприятливого перебігу коморбідності, що вивчається. Це сприятиме оптимізації критеріїв відбору хворих з високим ризиком серцево-судинних подій для подальшого щільного диспансерного спостереження та негайним призначенням їм більш агресивної патогенетично спрямованої терапії, а також удосконаленню методів прогнозування шляхом індивідуалізації розрахунку рівня ризику, підвищення рівня використання методів статистичного аналізу для більш вірогідного прогнозування.

Оцінка змісту дисертації

Робота, що рецензується, побудована за загальноприйнятим планом. Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та

меті дисертаційної роботи. Список використаних джерел складається з достатньої кількості сучасних літературних посилань.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації в опублікованих працях

Основні положення та висновки дисертаційної роботи викладено у п'яти статтях, одна з яких опублікована в іноземному науковому виданні та одна в моно авторстві, чотірнадцять праць додатково відображають результати роботи.

Таке представлення результатів наукової роботи є достатнім. Кількість публікацій, обсяг, якість, повнота висвітлення результатів та розкриття змісту дисертації відповідає вимогам МОН України та «Порядку присудження наукових ступенів». Зазначені публікації повною мірою висвітлюють основні наукові положення дисертації.

Результати дисертаційної роботи, що виносяться на захист, пройшли достатню апробацію на 18 науково-практичних конференціях, серед яких: IV та V науково-практичних конференціях української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ, Україна, 2014 та 2015 рр) (автор здобула перемогу у конкурсі стендових доповідей); Національних конгресах кардіологів України (Київ, Україна, 2014, 2015 та 2016 рр.).

Спрямованість науково-практичних конференцій, де відбувалася апробація дисертаційного дослідження, характер статей дисертантки, в яких відображено положення дисертації і результати проведених досліджень, повною мірою розкривають дослідницьку проблему коморбідного перебігу ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та ЦД 2 типу, особливості її клінічної репрезентації, діагностики і прогнозування. Загалом вважаємо, що дисертація пройшла належну апробацію.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи, що виконана Болотських Г.В., нема. Разом з цим можна зазначити наступне: текст роботи перевантажений аббревіатурами, що інколи ускладнює сприйняття його

контенту. Бажаним б було наведення клінічних прикладів розрахунку індивідуального ризику при описанні розроблених методів прогнозування. В цілому, незважаючи на зазначені недоліки і зауваження не зніжують її наукову та практичну цінність.

При рецензуванні дисертації виникли наступні питання:

1. Як Ви можете окреслити патогенетичні аспекти залучення галектина-3 в розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих з ХСН та цукровим діабетом 2 типу?
2. Які прогностичні критерії мають найбільше значення для оцінки ризику прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів із коморбідним перебігом ХСН та цукровим діабетом 2 типу?

Висновок

Дисертація Болотських Ганни Володимирівни на тему «**Роль фіброзно-запальних та генетичних предикторів перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу**», виконана за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби», є закінченою науковою кваліфікаційною роботою, виконаною на актуальну тему, пов'язану з розробкою, теоретичним обґрунтуванням і практичним впровадженням нових підходів до підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу спроба автора теоретично обґрунтувати й використати нові підходи до прогнозування темпу прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка, варіанта перебігу коморбідної патології та здійснення індивідуальної оцінки ризику розвитку несприятливих клінічних подій, засновані на вивченні ролі фіброзно-запальних та генетичних предикторів і зіставлення їх із клінічними, біохімічними параметрами, даними інструментальних досліджень, тощо. Безперечно, що використання результатів роботи автора дозволить вчасно діагностувати розвиток ССУ у

хворих із поєднаним перебігом ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та ЦД 2 типу, вибрати більш прийнятну тактику ведення даної категорії хворих, що віддалить строки віддалить строки розвитку ССУ та прогресування ХСН.

За своїм обсягом, методичним рівнем проведених досліджень, теоретичною, практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю й обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах та практичних конференціях, дисертаційна робота Болотських Г.В. повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри загальної практики -
сімейної медицини

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України,

професор, доктор медичних наук



хворих із поєднаним перебігом ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та ЦД 2 типу, вибрати більш прийнятну тактику ведення даної категорії хворих, що віддалить строки віддалить строки розвитку ССУ та прогресування ХСН.

За своїм обсягом, методичним рівнем проведених досліджень, теоретичною, практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю й обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах та практичних конференціях, дисертаційна робота Болотських Г.В. повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри загальної практики -

сімейної медицини

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України,

професор, доктор медичних наук

