

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора**

**Свінціцького Анатолія Станіславовича**

**на дисертаційну роботу Демиденко Ганни Валеріївни**

**«Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції кардіометаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу»,**

**подану на здобуття доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 –**

**внутрішні хвороби у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України**

### **Актуальність роботи**

Дисертація Демиденко Ганни Валеріївни присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини – поєднаній патології – гіпертонічній хворобі (ГХ), що асоційована з предіабетом / цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, яка спостерігається у 40 – 85% хворих. Дана асоціація негативно впливає на клінічний перебіг цих захворювань, погіршує прогноз та ефективність терапії, визначає ранній розвиток ускладнень, що призводить до зниження працездатності та підвищення інвалідизації і смертності.

Артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, глюкометаболічні розлади та дисліпідемія, що є компонентами метаболічного синдрому є взаємообтяжувальними, мають спільні ланки патогенезу, впливають на формування та прогресування метаболічних порушень, що у подальшому призводить до маніфестації цукрового діабету та кардіоваскулярних захворювань.

Клінічному прояву ЦД 2 передують граничні порушення вуглеводного профілю (гранична гіперглікемія натще та порушення толерантності до глюкози), що було визначено терміном «предіабет». Своєчасне виявлення граничних порушень вуглеводного обміну має важливе соціальне значення, тому що глюкометаболічні порушення даного типу призводять до розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань.

Багато питань стосовно механізмів розвитку та прогресування глюко-метаболічних порушень при сполученні ГХ та ЦД 2-го типу вивчено недостатньо. Актуальним напрямком сучасної медицини є вивчення ролі адипокінів, адже вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються жировою тканиною, є основою формування дисметаболічних порушень з негативним впливом на клінічний перебіг ГХ, ішемічної хвороби серця, синдрому інсулінорезистентності, ЦД 2 типу.

У розвитку кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ важливу роль відіграють імунзапальні процеси, та найбільш потужною вражаючою дією на міокард володіють прозапальні цитокіни.

Останніми роками вчені приділяють увагу патологічному ангіогенезу, що активується на різних етапах прогресування уражень серцево-судинної системи. До важливих і специфічних факторів ангіогенезу належить васкулоендотеліальний фактор росту.

Таким чином, встановлення ранніх прогностичних маркерів кардіометаболічних порушень у пацієнтів з асоціацією гіпертонічної хвороби та розладів вуглеводного обміну дозволить на ранніх етапах діагностувати та скорегувати цей патологічний каскад, що дозволить запобігти розвитку небезпечних кардіоваскулярних ускладнень, знизити смертність.

Отже, мета, що поставлена в представленій дисертаційній роботі - оптимізація діагностики кардіометаболічного ризику на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення адипокінів, факторів імунзапалення, атерогенезу, біомаркерів функціонального стану ендотелію, ліпідного та вуглеводного профілів, ремоделювання серця у перебігу коморбідної патології, корекції гіперглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу, є актуальним і сучасним напрямком медичної науки.

### **Новизна отриманих результатів, практичне значення роботи**

Вперше розглянуто та доповнено патогенетичні аспекти розвитку кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу на

основі комплексного вивчення рівнів апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, онкостатину М, інтерлейкіну-6 у взаємозв'язку з показниками вуглеводного та ліпідного профілю, параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, структурно-функціональним станом міокарду лівого шлуночка (ЛШ).

Вперше встановлено, що підвищення васкулоендотеліального фактору росту, апеліну, інтерлейкіну-6, онкостатину М, що асоційоване з глюкометаболічними порушеннями та дисбалансом системи оксиду азоту є маркерами високого кардіометаболічного ризику.

На підставі отриманих дисертантом результатів дослідження розроблені прогностичні діагностичні моделі кардіометаболічного ризику з урахуванням клінічних, інструментальних та імунобіологічних параметрів, що характеризують дисфункцію ендотелію, адипокінів, фактору росту, ліпідний та вуглеводний метаболізм, виразність імунозапальної реакції, структурно-функціональну перебудову міокарду.

Визначено метаболічні ефекти метформіну у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу і показано, що достовірно значима корекція гіперглікемії асоціювалась із зниженням вісцерального ожиріння, ступеня імунозапалення, ангіогенезу, покращенням стану вазоактивного пулу оксиду азоту зі збільшенням біодоступності оксиду азоту, зменшенням рівнів ХС та фракцій ліпідів низької щільності та регресом гіпертрофічних змін міокарду ЛШ.

Дисертантом встановлено вплив асоціації високих рівнів інсуліну та онкостатину М на дезадаптивні структурно-функціональні зміни міокарду лівого шлуночка.

Визначено плейотропні ефекти метформіну на підставі впливу на профіль адипокінів, ліпідів, вуглеводів, цитокінів, систему оксида азоту, що додатково патогенетично обґрунтовує вибір антигіперглікемічної терапії у хворих при коморбідності гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу.

На підставі визначення основних детермінант розвитку коморбідної патології розроблено шкалу для оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 патентами України.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані дисертантом результати дозволяють оптимізувати діагностичні підходи до виявлення та прогнозу кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу на підставі комплексного обстеження хворих, що включає оцінку гемодинамічних, антропометричних параметрів, активності апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, онкостатину М, інтерлейкіну-6 у взаємозв'язку з параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, показниками вуглеводного та ліпідного метаболізму, що буде сприяти покращенню якості життя, зменшенню економічних витрат на медичне обслуговування, зниженню захворюваності та смертності.

Оптимізація підходів до стратифікації кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу дає можливість більш ефективно прогнозувати розвиток та прогресування глюкометаболічних порушень.

Визначення метаболічно активних медіаторів (адипокінів, цитокінів, факторуангіогенезу) при ідентифікації пацієнтів із надмірним кардіоваскулярнимремоделюванням дозволяє обґрунтувати необхідність більш агресивної терапії на різних стадіях розвитку коморбідної патології.

Результати проведених досліджень впроваджено в клінічну практику низки клінічних лікарень та закладів охорони здоров'я Харкова, Харківської області, Києва, Львова, Вінниці, Полтави, у педагогічну діяльність кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпекиХарківського національного медичного університету.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконане в рамках планових наукових тем кафедри пропедевтики внутрішньої

медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України: «Роль системного запалення, апоптозу, дисфункції ендотелію в ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу» (державний реєстраційний номер 0110U000652) (2010-2012); «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу» (державний реєстраційний номер 0113U002269) (2013-2015), де дисертант була відповідальним виконавцем. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.

### **Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність**

Наукові положення в дисертаційній роботі Демиденко Г.В. висновки, рекомендації обґрунтовані та достовірні. Вони ґрунтуються на правильному доборі груп обстежених, достатній кількості обстежених осіб (266 хворих на ГХ з різними варіантами порушень вуглеводного обміну) з використанням адекватних до поставлених завдань, методів дослідження. Аналіз результатів дослідження проведено з застосуванням високоінформативних сучасних методів варіаційної статистики з використанням кластерного, дискримінантного аналізів.

Верифікацію діагнозів ГХ, ЦД 2-го типу, ожиріння, серцевої недостатності, інсулінорезистентності проведено з використанням сучасних класифікацій, рекомендованих в клінічних протоколах надання медичної допомоги.

Для формулювання висновків дисертантом проведено достанє комплексне клінічне обстеження відповідно до існуючих стандартів. Так, вуглеводний обмін оцінювали за показниками глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, індексів інсулінорезистентності – HOMA-IP та HOMA-FB; ліпідний спектр включав вимірювання загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності з подальшим математичним розрахунком атерогенних фракцій

ліпідів низьких та дуже низької щільності, коефіцієнта атерогенності; рівень адипокінуапеліну, васкулоендотеліального фактору росту, параметри імунозапалення – інтерлейкін-6, онкостатин М визначали з використанням імуноферментних методик; ехокардіографія проведена з залученням оцінки основних параметрів з використанням формул, що найбільш інформативно відображають структурні та функціональні зміни міокарду.

Результати виконаної роботи інтерпретувались з урахуванням сучасного стану проблеми, її теоретичного і практичного значення. Загальні висновки аргументовані, вони логічно витікають з одержаних результатів проведеного дослідження.

### **Оцінка змісту дисертації**

Дисертація побудована за традиційним планом, і складається зі вступу, огляду літератури (5 підрозділів), опису матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 345 джерел, переважно закордонних авторів (314 джерел) та більшість посилань п'ятирічної давнини.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність вибраної теми, чітко, конкретно та обґрунтовано формулює мету і завдання дослідження, викладає наукову і практичну значущість.

В огляді літератури наведено сучасні дані стосовно сучасних методів визначення глюкометаболічних категорій, ролі адипокінів, фактору ангіогенезу, цитокінів у формуванні кардіоваскулярної патології, зокрема ГХ, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету та ожиріння. Слід відмітити, що літературні джерела використані в огляді є сучасними, переважно закордонними, та всебічно, з різних позицій висвітлюють стан проблеми.

В розділі матеріали та методи наведена досить детальна клінічна характеристика обстежених. Цей розділ свідчить про те, що робота виконана на достатній кількості спостережень, використані сучасні методики (біохімічні,

імуноферментні, інструментальні), які є адекватними та високоінформативними і відповідають поставленим у роботі завданням.

Розділ 3 «Адипокінапелін як фактор розвитку глюкометаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу» є найбільшим розділом дисертації, який висвітлює клінічні дані стосовно взаємозв'язків апеліну з гіперглікемією, порушеннями ліпідів, функцією ендотелію залежно від індексу маси тіла, інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння та представляє цей плейотропний цитокін з нових позицій, а саме як фактора, що залучений до розвитку глюкометаболічних порушень.

Розділ 4 «Роль судинного ендотеліального фактору росту у формуванні дисглікемії, дисліпідемії, імунозапалення, ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу» надає інформацію стосовно впливу васкулоендотеліального фактору росту на формування дисглікемії, інсулінорезистентності, атерогенної дисліпідемії у хворих на ГХ з предіабетом / ЦД 2-го типу в аспекті вікових особливостей, та наводить нові дані щодо ролі фактору ангіогенезу у формуванні цих порушень.

Розділ 5 «Роль імунозапалення у формуванні порушень ліпідного та вуглеводного обмінів, взаємозв'язок онкостатину м та інтерлейкіну-6 з параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, ожирінням, інсулінорезистентністю» є розділом дисертації, в якому розглядаються питання імунозапалення, інсулінорезистентності, дисглікемії та у формуванні глюкометаболічних порушень у хворих на ГХ, залежно від індексу маси тіла, наявності абдомінального ожиріння, атерогенної дисліпідемії. Також в цьому розділі представлені дані стосовно предикторів формування предіабету / цукрового діабету 2 типу на підставі вивчення глюкометаболічних змін та встановлення кореляційних зв'язків адипокінів, цитокінів з параметрами системи оксиду азоту у хворих при коморбідності ГХ та предіабету / цукрового діабету 2 типу.

Розділ 6 «Показники ехокардіографічного дослідження та взаємозв'язки з параметрами вуглеводного, ліпідного, адипокінового, цитокінового,

вазоактивного профілів у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю» присвячений встановленню впливу адипокінів, цитокінів, фактору ангіогенезу, вуглеводів та ліпідів на формування структурної та функціональної перебудови міокарду. Вивченні основні ехокардіографічні показники у взаємозв'язку з порушеннями вуглеводного, ліпідного та адипокінового профілів у хворих на ГХ залежно від наявності порушень вуглеводного обміну, ступеня ожиріння, наявності абдомінального ожиріння та вплив різних пептидів на процеси ремоделювання серця.

Розділ 7 «Терапевтичний потенціал метформіну: вплив на ліпідний, вуглеводний, адипокіновий профілі, параметри вазоактивного пулу оксиду азоту, імунзапалення, ангіогенез, ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу» присвячений вивченню плейотропних ефектів метформіну з позицій впливу на метаболізм вуглеводів, ліпідів, адипокінів, фактору росту та дисфункцію ендотелію.

Розділ 8 «Прогнозування розвитку цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу на підставі визначення прогностичних маркерів кардіометаболічних порушень» присвячено статистичному обґрунтуванню математичних моделей прогнозування розвитку цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу з визначенням найбільш валідних прогностичних маркерів кардіометаболічного ризику. Згідно даних статистичної обробки досліджуваних показників автором запропонована модель (формула) розвитку ЦД 2-го типу, до якої включено основні антропометричні дані, тривалість захворювання, вагомі прогностичні показники вуглеводного та ліпідного обмінів, та основних адипокінів, що за представленими даними впливають на формування та прогресування глюкометаболічних порушень. Також розроблена шкала розрахунку індивідуального ризику розвитку ЦД 2-го типу на підставі градацій прогностично значущих маркерів розвитку кардіометаболічних порушень, що негативно впливають на перебіг поєднаної патології.

Висновки та практичні рекомендації обґрунтовані, випливають з результатів дослідження. Вони можуть бути використані практичній медицині на етапі



диспансерного спостереження за хворими на ГХ з різними варіантами вуглеводних порушень.

Дисертація написана державною мовою, оформлена відповідно до вимог ВАК, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, написана досить лаконічно, легко читається.

Основні положення дисертації висвітлено в опублікованих роботах, а саме надруковано 57 робіт, в тому числі 2 монографії, 21 стаття, з яких 13 самостійно, 2 патенти України, 32 публікації в матеріалах та збірниках тез наукових конгресів та конференцій, серед них 15 закордонних публікацій. Основні результати дослідження представлені на наукових форумах України та за кордоном.

В цілому робота заслуговує на позитивну оцінку, за винятком деяких зауважень: по-перше, глава 8 власних спостережень, що присвячена результатам щодо розробки математичної моделі прогнозування розвитку цукрового діабету у хворих на гіпертонічну хворобу перевантажена цифровим статистичним матеріалом та математичними викладками, що дещо ускладнює загальне сприйняття; по-друге, для кращого сприйняття результатів роботи доцільно надати схему лікування хворих на ГХ з різними варіантами порушень вуглеводного обміну з урахуванням впливу різних маркерів кардіометаболічних порушень на основі отриманих власних і літературних даних. Втім ці зауваження на мають принципового значення та не знижують загальної цінності роботи.

В плані наукової дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на наступні питання:

1. Відомо декілька різних форм адипокінуапеліну. Чим Ви можете пояснити вибір саме апеліну-12 до Вашого дослідження? Яке патогенетичне значення даного адипокіну?

2. Яке, на Вашу думку патогенетичне значення різних рівнейваскулоендотеліального фактору росту у хворих на ГХ з супутнім предіабетом / ЦД 2-го типу, та у пацієнтів з ГХ без коморбідності, адже Вами представлені дані щодо підвищення рівня васкулоендотеліального фактору росту

відповідно до зростання глюкози натще, з максимальними значеннями даного показника в групі ГХ з цукровим діабетом 2 типу?

3. Які механізми пояснюють кореляційний зв'язок між рівнем апеліну та судинним ендотеліальним фактором росту у хворих на ГХ з цукровим діабетом 2-го типу?

### **ВИСНОВОК**

За актуальністю та ретельністю розробки наукової тематики, обсягом проведених досліджень, застосуванням сучасних методик дослідження, науковою новизною результатів, обґрунтованістю та науково-практичною цінністю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих працях дисертаційна робота Демиденко Г.В. «Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції кардіометаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу» відповідає вимогам п.10 Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р.та № 656 від 19 серпня 2015 року «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання...», які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Завідувач кафедри**

**внутрішньої медицини №3**

**Національного медичного університету**

**імені О. О. Богомольця МОЗ України,**

**доктор медичних наук, професор**



**А.С. Свінціцький**

*13.06.16*