

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук**

**Рудика Юрія Степановича**

на дисертаційну роботу

**Руденко Тетяни Анатоліївни**

на тему: **«ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ  
СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ В  
ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ НА ПІДСТАВІ  
ВИВЧЕННЯ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ГАЛЕКТИНА 3, МАТРИКСНОЇ  
МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ 1»**,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.02. – внутрішні хвороби

**Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.** У результаті дисинхронії міокарда (ДМ) відбувається зниження серцевого викиду, уповільнення швидкості релаксації та зниження пікової швидкості наповнення, що веде до підвищеного споживання енергії міокардом. Порушення скорочення може призводити до деформації волокон в міокарді і патологічного перерозподілу кровотоку, що веде до порушення перфузії міокарда. Аномальні закономірності стиснення і розтягування серцевого м'язу, збільшують механічне навантаження і потенційно погіршують функціональне відновлення після ішемічного ушкодження. При розгляді патофізіологічних механізмів розвитку ХСН було виявлено негативний вплив порушення провідної системи серця на клінічну нестабільність і підвищення ризику смерті у пацієнтів з ХСН. Метаболічні порушення при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу погіршують стан міокарда з прогресуванням хронічної серцевої недостатності змінюючи екстрацелюлярний матрикс з патологічним накопиченням міокардіального фіброзу. Вивчення особливостей впливу ДМ на перебіг ХСН з супутнім ЦД

2-го типу відкриває нові патофізіологічні ідеї для збільшення ефективності методів діагностики та лікування.

**Наукова новизна.** Здубувачем розширено наукові дані, які підтверджують взаємозв'язок ДМ з клінічним перебігом ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу. Доведена залежність функціонального класу ХСН від механічної ДМ. Встановлено роль метаболічних порушень на структурно - функціональний стан серця. У хворих з порушенням глікемії відмічено прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця та збільшення проявів ДМ. Встановлено, що у хворих із ХСН ішемічного походження з супутнім ЦД 2-го типу виявлено взаємозв'язок ДМ з порушенням морфо-функціональних показників серця та досліджено вплив ДМ на ремоделювання міокарда. Отримано нові наукові дані, що підкреслюють взаємозв'язок зміни рівнів сироваткових маркерів фіброзу галектина-3 (Гал-3) та матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) з ДМ та прогресуванням діастолічної та систолічної дисфункції у хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу. Доведена прогностична значимість та ефективність використання створеної моделі автоматизованої експертної системи діагностики ДМ у хворих з ХСН ішемічного походження з ЦД 2-го типу, що підвищує чутливість та специфічність виявлення дисфункції провідної системи серця. Розширені наукові дані про вплив антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону та спіронолактону на ДМ на тлі ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу. Уточнено, що рівні параметрів ліпідного обміну, показники хронічного системного запалення та сироваткові рівні галектина-3, матриксної металопротеїнази-1 у хворих з ХСН ішемічного походження з супутнім ЦД 2-го типу, залежать від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Виявлено зменшення проявів ДМ на фоні прийому препаратів антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Доповнено наукові дані щодо впливу антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренону - на показники метаболічного стану та зміни ехокардіографічних показників механічної ДМ у хворих з ХСН ішемічного походження зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**  
Дисертант на основі отриманих даних визначила, що стратифікація ризику розвитку несприятливих подій у хворих з ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу повинна включати комплексне обстеження пацієнтів з розширеним комплексом QRS з урахуванням ехокардіографічних показників механічної ДМ, що дозволить лікарям закладів охорони здоров'я поліпшити точність діагностики і розробити персоніфікований підхід до лікування.

Визначення сироваткового вмісту Гал-3 та ММП-1 у хворих з проявами ДМ на фоні ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу дасть змогу лікарям кардіологічних та терапевтичних напрямків ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком виникнення міокардіального фіброзу для своєчасної корекції прогресування дисфункції серця і ремоделювання міокарда, що підвищить ефективність прогнозування несприятливого перебігу коморбідної патології.

Для поліпшення якості діагностики у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу варто використовувати математичний апарат цифрової обробки і аналізу даних електрокардіографії та ехокардіографії - автоматизовану систему діагностики ДМ, що дозволяє лікарям загальної практики прискорити і спростити встановлення діагнозу та підвищити ефективність оцінки розповсюдження ДМ.

Автором обґрунтовано призначення хворим до комплексної терапії антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренону, що сприяє підвищенню ефективності лікування та поліпшенню прогнозу пацієнтів з

ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу з проявами механічної ДМ.

Одержані результати мають важливе наукове та практичне значення, проведені дослідження доповнили та розвинули наукові уявлення про діагностику та лікування хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу з наявністю ДМ за рахунок визначення маркерів фіброзу галектина 3 та матриксної металопротеїнази 1.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність терапевтичних відділень КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. Мещанінова О.І. », КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8», КЗОЗ «Харківська міська поліклініка №21», КЗОЗ «Харківська міська поліклініка №24», КЗОЗ «Лозівська центральна районна лікарня», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також у навчальний процес на кафедрі терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Структура та оформлення дисертації Руденко Т.А. відповідає вимогам ДАК МОН України. Робота побудована за традиційною схемою та викладена на 160 сторінках машинописного тексту (без списку літератури), ілюстрована 32 рисунками та 32 таблицями. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, власних досліджень, що включають 6 підрозділів, обговорення одержаних результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури складає 275 джерел, серед них 42 кирилицею та 233 латиницею.

У вступі дисертантом аргументована актуальність проведених досліджень, чітко сформульована мета та завдання дисертаційного дослідження, конкретно викладені наукова новизна та практичне значення

отриманих результатів, особистий внесок здобувача, надає вагому інформацію про апробацію результатів дослідження та публікації матеріалів дисертації.

Огляд літератури свідчить про те, що Руденко Т.А. опрацювала достатню кількість літератури, що стосується предмету дисертації. Розділ складається з 3-х підрозділів, де висвітлено сучасні уявлення про зміни екстрацелюлярного матриксу та фіброз міокарда при коморбідному перебігу ХСН та ЦД 2-го типу за наявності ДМ.

В розділах 2, 3 «Матеріали і методи дослідження» описано методологічні основи клінічної частини роботи. Подано клінічну характеристику обстежених хворих, методи дослідження, що використано при проведенні роботи, усі зазначені методи використовуються у наукових роботах в Україні та поза її межами є загальноприйнятими. Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою пакету програм загального призначення STATISTICA. Використовували середнє вибіркоче та медіану, як показники центральної тенденції; інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення - як міри розкиду. Для перевірки статистичної значущості результатів використовували методи непараметричної статистики. У багатовимірній площині користувалися багатовимірним регресійним аналізом, факторним аналізом та аналізом канонічних кореляцій.

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні з використанням сучасних методів дослідження.

У розділі 4 викладено результати власних досліджень. Він складається з 6 підрозділів, де автор висвітлює клініко-лабораторну характеристику обстежуваних хворих, параметри ехо- та електрокардіографії, показники фіброзу міокарда Гал-3 та ММП - 1. Дисертантом розроблена автоматизована система діагностики міокарда, представлені результати щодо поліпшення стану міокарда шляхом призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Висновки сформульовані чітко та переконливо, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, представлені на основі результатів проведених досліджень. Отримані результати мають істотне практичне значення, що дозволило Руденко Т.А. сформулювати практичні рекомендації.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Зміст автореферату відповідає змісту дисертації. Результати розгорнуто відображені в публікаціях та представлені на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. За матеріалами дисертації опублікована 21 робота, серед них 5 статей - у наукових фахових виданнях України (4 – монопублікації), 1 стаття в зарубіжному журналі, 15 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

**Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.** Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи не має. Оцінка дисертаційної роботи Руденко Т.А. загалом позитивна, проте, є окремі недоліки та побажання. Не у всіх таблицях показана кількість обстежених пацієнтів у підгрупах. Враховуючи складність встановлення діагнозу ХСН із збереженою ФВ ЛШ бажаним було визначення у пацієнтів рівнів натрійуретичного пептиду. З метою контролю профілю безпеки хворих, які приймали еплеренон, бажаним було б визначення у них рівнів калію та креатиніну в динаміці лікування. Враховуючи важливість з науково-практичної точки зору створення та апробації автоматизованої системи діагностики дисинхронії міокарда рекомендовано якнайшвидше підготувати заявку на отримання патенту України.

Проте наведені зауваження не знижують значимість виконаного дослідження, не є принциповими і не зменшують значення проведеної роботи та можуть бути предметом дискусійного обговорення.

Під час аналізу дисертації виникли запитання:

1. Чи спостерігались особливості диссинхронії міокарда у хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ ( $ФВ \geq 50\%$ ) порівняно з пацієнтами з проміжною ФВ ЛШ ( $ФВ = 40-49\%$ )?

2. Чим пояснюється підвищення рівнів маркерів фіброзу галектина-3 та ММП-1 у пацієнтів з ХСН, які приймали антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон?

3. В практичних рекомендаціях ви пропонуєте в якості порогових значення галектин-3 5,06 нг/мл, тоді як в офіційних рекомендаціях вони значно вищі. Чим ви це пояснюєте?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропонований автором діагностичний алгоритм у хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу може бути рекомендований до впровадження у терапевтичну та кардіологічну діяльність.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертаційна робота Руденко Тетяни Анатоліївни на тему «Оптимізація лікування хворих хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення маркерів фіброзу галектина 3, матриксної металопротеїнази 1» є завершеним науковим дослідженням, що виконано самостійно та має незаперечний науковий та практичний інтерес. За актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю одержаних результатів робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор заслуговує на присудження

наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02-  
внутрішні хвороби.

Завідувач відділу клінічної фармакології  
і фармакогенетики неінфекційних захворювань  
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої  
НАМН України», доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник



Ю.С. Рудик

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ  
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

**ВІРНО**

Посада *д-р мед. наук*  
Підпис *Ю.С. Рудик*

" " 20 р.