

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, доктора медичних наук, професора Ніколенко Євгена Яковича про дисертаційну роботу Кадикової Ольги Ігорівни на тему: «Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина)

Актуальність теми

Коморбідність захворювань внутрішніх органів – фактично-існуючі та надзвичайно проблематичні питання сучасної медичної науки та практики. Тому дисертаційне дослідження, що присвячене вивченню клініко-патогенетичних і діагностично-терапевтичних аспектів прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) при поєднанні ішемічної хвороби серця (ІХС) та ожиріння є дуже актуальним і необхідним.

Коморбідний перебіг ІХС на тлі ожиріння характеризується інтерференцією – вони патогенетично пов'язані, закономірно поєднані, впливають одне на перебіг іншого, що треба враховувати в клініці як під час обстеження пацієнтів, так і при визначенні стратегії та тактики лікування таких хворих.

На особливу увагу заслуговують неінвазивні методи диференційної діагностики поєднаної патології, що можуть застосовуватися для ідентифікації патофізіологічної стадії ХСН, оцінки величини ризику, прогнозу захворювання та моніторингу ефективності лікування.

За останні декілька років увага дослідників прикута до вивчення молекулярно-генетичних механізмів розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. На даний час вивчається велика кількість генів, що асоційовані з різними патогенетичними ланками ХСН. Світові медичні

дослідження демонструють невизначеність питань щодо поліморфізмів генів, що беруть участь у розвитку та прогресуванні ХСН у хворих із ІХС та ожирінням, а пошук нових маркерів має важливе наукове та практичне значення.

Враховуючи вищезазначене, можна констатувати, що молекулярно-генетичні дослідження можуть зіграти велику роль у ранньому виявленні серцево-судинних захворювань до маніфестних проявів клінічної симптоматики та мати значення в обґрунтованому прогнозуванні ускладнень і перспектив результатів захворювання, а також для підвищення ефективності лікування ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння. Виходячи з вищенаведеного, актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумніву, оскільки вона є нагальною та соціально значущою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (державний реєстраційний номер 0111U001395); (2012-2014 рр.), «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континууму» (державний реєстраційний номер 0111U003389); (2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (державний реєстраційний номер 0118U000929); (2017-2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брав участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих

результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

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

Дисертаційна робота характеризується чітким, послідовним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу, детальним обговоренням основних моментів та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані.

Дизайн дослідження обрано вдало. Він досить чітко окреслює коло поставлених завдань. Обсяг груп у дослідженні відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів. Дослідні групи пацієнтів ретельно відібрано, хворі обстежені за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що є повністю адекватним для отримання необхідних результатів дослідження та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично вірогідними. У цілому, робота є комплексним дослідженням, у котрому на підставі визначення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфо-функціональних особливостей як чинників розвитку та прогресування коморбідної патології розроблено нові заходи, які спрямовані на оптимізацію ефективності діагностики, прогнозування перебігу й індивідуалізацію лікування ХСН у хворих на ІХС та ожиріння.

Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки обґрунтовані, відповідають поставленим меті та задачам.

Ключові положення та результати дисертаційної роботи було широко представлено на вітчизняних та закордонних медичних форумах, здійснено впровадження одержаних результатів у практику закладів охорони здоров'я України, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень і висновків роботи.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів

Наукова новизна полягає в розробці концепції щодо оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих на ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, на підставі дослідження генетичних детермінант розвитку коморбідної патології та оцінено ступінь їхнього впливу на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Уперше на підставі комплексної оцінки молекулярно-генетичних механізмів розвитку серцевої недостатності ідентифіковано генетичні варіанти поліморфних локусів генів ангіотензіногена (Met235Thr), β_2 -адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини- α (G-308A), інтерлейкіну-6 (C174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C), що пов'язані з ризиком розвитку, тяжкістю та характером перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння та оцінено їх внесок у різні патогенетичні ланки зазначеної коморбідності.

Установлено алельні варіанти-кандидати як розвитку ХСН (Т алель і Т/Т генотип поліморфізму M235T гена ангіотензіногена, А алель і А/А генотип поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , G алель і G/G генотип поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6, G алель і G/G генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, С алель і С/С генотип поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C)), так і сприятливого перебігу (наявність С алеля поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, G алеля гена фактора некрозу пухлини- α , С алель гена інтерлейкіна-6, А алель гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, А алель гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1).

Визначено, що наростання тяжкості ХСН обумовлено збільшенням частоти виявлення патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння.

Показано, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є наступні генотипи: Т/Т поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, А/А поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлин- α , G/G поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6, G/G поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, С/С поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1, G/G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, G/G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

Доведено, що маркерами ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння є рівень інсуліну вищий за 19,76 мкОД/мл, індекс маси тіла більше 27,6 кг/м², кінцевий систолічний об'єм більше 186 мл, фракція викиду нижча за 33 %, а також наявність генотипу Т/Т поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена та генотипу А/А поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлин- α .

Визначено, що з ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН у чоловіків пов'язано носійство алеля Т поліморфізму М235Т гена ангіотензиногена, алеля G і генотипу G/G поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, генотипу А/А поліморфізму G-308А гена фактора некрозу пухлин- α ; у жінок – алеля С поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (А/С), а частота варіабельності алеля М поліморфізму М235Т гена ангіотензиногена проявила себе як протективний фактор.

Проведено оцінку якості життя хворих на ХСН і встановлено наявність зв'язків та асоціацій із поліморфізмами генів.

Науково обґрунтовано призначення комплексної терапії ХСН й оцінено ефективність використання різних схем лікування у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від несприятливої комбінації генотипів.

Розроблено спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії у хворих на ІХС й ожиріння з урахуванням генотипів досліджуваних генів. Доведено ефективність застосування розувастатину в носіїв генотипів: Т/Т поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, G/G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, А/А поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлин- α , G/G поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в носіїв генотипів: М/М поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, G/G поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлин- α , А/А поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на винахід «Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) АА 61В 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) АА 61В 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4 та 3 державними патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту» № 108077, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця» № 108078, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом

Практичне значення одержаних результатів

Дисертаційна робота має високу практичну значущість, яка полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми коморбідності ІХС та ожиріння і на підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну стратегію, попередити виникнення ускладнень і прогресування цієї поєднаної патології, що сьогодні є дуже важливим для практичної медицини.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння, що полягає у визначенні незалежних предикторів виживання пацієнтів за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса.

Запропоновано спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, котрий відрізняється тим, що у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння додатково оцінюють поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту та при наявності G алеля та G/G генотипу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) діагностують розвиток та прогресування хронічної серцевої недостатності.

Розроблено спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця, який відрізняється тим, що у хворого на ішемічну хворобу серця оцінюють поліморфізм M235T гена ангіотензиногена, при цьому прогресування

хронічної серцевої недостатності та ожиріння прогнозують при визначенні у хворого алеля T та генотипу T/T.

Для поліпшення діагностики хронічної серцевої недостатності при коморбідності обґрунтована доцільність визначення пацієнтам з ішемічною хворобою серця та супутнім ожирінням генетичних поліморфізмів.

Впроваджений алгоритм диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з ожирінням дозволяє практичному лікарю призначати пацієнтам із зазначеною коморбідністю медикаментозну терапію з урахуванням генетичних поліморфізмів, впливу препаратів на метаболічні та гемодинамічні показники.

Запропонований спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з призначенням гіполіпідемічних засобів залежно від генотипів досліджуваних генів дає змогу оптимізувати медикаментозну терапію пацієнтів з коморбідністю.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської студентської лікарні, кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Луганської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КУ «Міська клінічна лікарня № 7», м. Запоріжжя, кардіологічних та терапевтичних відділень поліклініки та стаціонару КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», кардіологічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру.

Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій

Основні положення дисертації викладено в 52 наукових працях, у тому числі 27 статтях (12 одноосібно), з них 20 – у фахових виданнях України та 7 статей в іноземних журналах, 2 державних патентах України на винахід, 3 державних патентах України на корисну модель, інформаційному листі, 19 тезах на вітчизняних науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і симпозіумах. Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертацією є рукопис, викладений українською мовою на 427 сторінках й складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, в яких викладено клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 37 рисунками та 134 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 54 сторінках, містить 447 джерел, із яких 118 – кирилицею та 329 – латиницею. Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота Кадикової О.І. повністю відповідає існуючим вимогам ДАК МОН

України. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображують важливу та повноцінно викладену дисертаційну роботу.

Згідно вимог до оформлення дисертацій (Наказ МОН України № 40 від 12.01.2017р.) для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації подано анотації державною та англійською мовами, у яких стисло представлено результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

В огляді літератури наведено ретельний аналіз літературних даних щодо сучасного стану проблеми хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння, висвітлено генетичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння та визначено фармакогенетичний профіль. Отже, аналіз представленого огляду літератури свідчить про те, що автор ретельно опрацював усю доступну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження з переважним аналізом джерел іноземних авторів. Наведений матеріал досить повно та критично розкриває сучасний рівень знань щодо особливостей коморбідного перебігу ІХС й ожиріння, вказує на високий рівень ерудиції автора.

У другому розділі представлено характеристику об'єктів дослідження, використаних автором методичних підходів і конкретних методик. Розділ дисертаційної роботи дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих і висвітлює лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що було використано в роботі.

Глави власних спостережень висвітлюють роль поліморфізмів генів, асоційованих з нейрогуморальною активацією, ендотеліальної дисфункцією, імунним запаленням і порушеннями адипоцитокінового та ліпідного обмінів у розвитку та прогресуванні ХСН у хворих на ІХС й ожиріння; оцінено ступінь їхнього впливу на варіативність антропометричних, гемодинамічних,

ехокардіографічних і метаболічних показників; на основі власних спостережень проведено аналіз, який дозволив виявити гендерні та вікові особливості та перебігу ХСН та проведена оцінка якості життя цього контингенту хворих; визначено індивідуалізовані генетичні предиктори прогнозу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння; у розділі терапевтичної стратегії та фармакологічної корекції ХСН наведено нові дані стосовно аналізу впливу несприятливих генотипів досліджуваних генів на ефективність використання стандартної терапії ХСН у хворих на ІХС й ожиріння.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень і співвідносить їх з літературними даними, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, мають переконливе теоретичне та практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Список літератури оформлений згідно з новими бібліографічними вимогами. Переважають джерела останніх 5 років. Дисертацію викладено грамотною науковою мовою з використанням загальноприйнятих медичних термінів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Подекуди звертали на себе увагу описки, граматичні та стилістичні огріхи, русизми, проте їх наявність не зменшує значення та вагомість отриманих даних.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі недоліки:

1. Недостатньо висвітлені питання щодо профілактики тромботичних ускладнень у хворих із коморбідним перебігом ІХС та ожирінням в залежності від комбінації несприятливих генотипів.

2. Дещо перевантажено викладення методик дослідження щодо ехокардіографічної діагностики.

3. У дисертаційній роботі автором використано дещо застарілі терміни хімічної номенклатури, зокрема, холестерин – правильно «холестерол», тригліцериди – правильно «тріацилгліцероли», що були впроваджені у зв'язку із затвердженням нової класифікації хімічних термінів.

Автореферат та опубліковані праці відповідають змісту дисертації.

Для продовження наукової дискусії хотілося б поставити здобувачеві такі запитання:

1. Яке місце в концепції Вашого дисертаційного дослідження займає обґрунтування та оцінка ефективності схем лікування у хворих із коморбідним перебігом ІХС та ожиріння в залежності від наявності порушень вуглеводного обміну?

2. Що має найбільше значення в формуванні ХСН: досліджені у роботі генетичні фактори чи загальноприйняті фактори ризику?

3. Які з показників, що вивчалися, на Вашу думку, є найбільш значущими для складання прогнозу щодо перебігу ХСН за умов ожиріння у хворих на ІХС та чому?

Заклучення

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Кадикової Ольги Ігорівни на тему: «Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати в медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, у якому

вирішено важливу проблему внутрішньої медицини – оптимізацію ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння на підставі визначення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфофункціональних особливостей як чинників розвитку та прогресування коморбідної патології.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю та статистичною значущістю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та №656 від 19 серпня 2015 року, а її автор Кадикова Ольга Ігорівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Завідувач кафедри
загальної практики – сімейної медицини
медичного факультету
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна МОН України
д. мед. н., професор



Є. Я. Ніколенко

Є. Я. Ніколенко

Григор'єв Шмигун С.І.

[Signature]