

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», старшого наукового співробітника Рудика Юрія Степановича 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

Проблема хронічної серцевої недостатності (ХСН) зачіпає ряд аспектів – патогенетичний, патоморфологічний, діагностичний, терапевтичний, прогностичний. Наявність ожиріння у пацієнтів з ХСН значно ускладнює її прогноз – сприяє прогресуванню захворювання, збільшує частоту госпіталізацій, ризик смертності.

Патогенез ХСН являє собою складний каскад нейрогуморальних, ендотеліальних і імунологічних реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє з іншими та сприяє прогресуванню захворювання. У даний час все більша увага приділяється вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку ХСН. Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури демонструє, що найбільший інтерес викликає вивчення поліморфізму генів, що кодують білки, що входять у структуру ферментів, гормонів і рецепторів нейрогуморальних систем, які беруть участь у розвитку та прогресуванні більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ), у тому числі і ХСН. До таких нейрогуморальних систем відносяться насамперед ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС) і симпато-адреналова (САС). Однією з ключових ланок РААС є активність ангіотензиногену (АТГ). Активно вивчається поліморфізм М235Т, що приводить до заміни метіоніну (М) в 235 положенні гена АТГ (АГТ) на треонін (Т). За даними ряду авторів, поліморфізм М235Т асоціюється з рівнем активності АТГ плазми крові, вмістом ангіотензину II і, отже, з ризиком ССЗ.

Поряд з РААС, важливе значення в патогенезі ряду ССЗ, у тому числі і ХСН, має САС. Як відомо, при ХСН відбувається зміна співвідношення та зменшення

масою тіла та ожирінням. Установлено, що носійство 223R алеля гена рецептора лептину (гомозиготи за 223R алелем та гетерозиготи) асоціювалося з комбінованою гіперліпідемією, зниженою чутливістю до інсуліну й ожирінням.

Генетична детермінація серцево-судинних хвороб, що є передумовою дисфункції міокарда, ремоделювання серця з розвитком ХСН, підтверджується популяційними та генетичними дослідженнями. Але надійні та доступні способи молекулярно-генетичної стратифікації ризику ХСН в медичній кардіологічній практиці в поточний час не розроблені та вимагають цілеспрямованого відмінно спланованого дослідження, що обумовлює актуальність проведеного дослідження.

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 брала 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

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи

масою тіла та ожирінням. Установлено, що носійство 223R алеля гена рецептора лептину (гомозиготи за 223R алелем та гетерозиготи) асоціювалося з комбінованою гіперліпідемією, зниженою чутливістю до інсуліну й ожирінням.

Генетична детермінація серцево-судинних хвороб, що є передумовою дисфункції міокарда, ремоделювання серця з розвитком ХСН, підтверджується популяційними та генетичними дослідженнями. Але надійні та доступні способи молекулярно-генетичної стратифікації ризику ХСН в медичній кардіологічній практиці в поточний час не розроблені та вимагають цілеспрямованого відмінно спланованого дослідження, що обумовлює актуальність проведеного дослідження.

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 брала 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

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Кадикової О.І. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і

лабораторних методів дослідження. Дисертант провела обстеження 337 хворих із ХСН. Пацієнти були розподілені на групи залежно від наявності ожиріння.

Реалізуючи мету та завдання дисертаційного дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення інсуліну, генетичне тестування, розраховано параметри ІР за індексом НОМА; всім хворим проводилося ехокардіографічне дослідження. Проаналізована якість життя хворих.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно із сучасними вимогами з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0 з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності лікарів-терапевтів, сімейних лікарів, які переважно проводять комплексну оцінку стану здоров'я пацієнта, діагностують і лікують поєднану патологію.

Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації. Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині, впроваджені в роботу кардіологічного відділення КНП Міської клінічної лікарні № 27 ХМР, відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національного інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської студентської лікарні, кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Луганської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного

диспансеру, що підтверджено актами впровадження, а також у педагогічний процес студентів 5-го, 6-го курсів медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів

У роботі представлено вирішення проблеми розробки концепції щодо оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих із 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 ангіотензиногена (Met235Thr), бета₂-адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини-альфа (G-308A), інтерлейкіну-6 (C174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисленого 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, так і сприятливого перебігу. Визначено, що наростання тяжкості ХСН обумовлено збільшенням частоти виявлення патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння. Визначені незалежні предиктори виживання пацієнтів та меркери ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння. 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.

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» № 118525, UA, МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01) від 25.01.2019, Бюл. №2 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 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.

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 ХСН 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 ХСН 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 ІХС 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 ХСН.

Розроблено спосіб прогнозування прогресування ХСН 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 ХСН та ожиріння прогнозують при визначенні у хворого алеля T та генотипу T/T.

Для поліпшення діагностики ХСН 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 КНП «Міської клінічної лікарні № 27» ХМР, 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

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 427 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 9 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 447 джерел.

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.

У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань і методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами; наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

В огляді літератури наведено ретельний аналіз літературних даних щодо сучасного стану проблеми ХСН у хворих на ІХС й ожиріння, висвітлено генетичні аспекти прогресування ХСН у хворих на ІХС 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 особливості клінічних проявів ХСН й оцінка метаболізму вуглеводів та ліпідів у хворих на ІХС й ожиріння; оцінку структурно-функціональних параметрів серця та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ІХС й ожиріння; 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.

Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК, написана досить лаконічно, українською мовою.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

У цілому робота заслуговує на позитивну оцінку, за винятком деяких зауважень. Доцільно в розділі «Клінічна характеристика хворих» представити інформацію про кількість хворих із ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ. В тексті дисертації, зокрема в розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» та розділі 9, присвяченому лікуванню ХСН, повторюється текстовий матеріал, що стосується стандартизованого лікувального комплексу, що застосовувався у хворих із ХСН. У розділах власних досліджень доцільно ширше проводити порівняння власних результатів дослідження із результатами, отриманими вітчизняними та закордонними дослідниками.

У плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи проводили аналіз реакції параметрів кардіогемодинаміки (зміни ЧСС та показників ЕхоКГ) на карведілол чи небіволол у хворих із ХСН в залежності від поліморфізму бета₂-адренорецепторів?

2. Чи оцінювалась ефективність лікування лізиноприлом у хворих із ХСН в залежності від поліморфізму гена АГТ?

3. Враховуючи той факт, що основною мішенню статинів є фермент 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, який є ключовим ферментом синтезу холестерину, чим Ви пояснюєте різну ефективність розуватасторвастатину у хворих з різними поліморфними варіантами генів, які на пряму не пов'язані з синтезом холестерину в організмі?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю та статистичною значущістю висновків та положень, дисертаційна робота Кадикової Ольги Ігорівни за темою «Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів» 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 відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



Рудик Ю.С.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
Харків

ВІРНО

Посада *Ст. інст. з кадрів*
Підпис *[Signature]*
20 р.