

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, доктора медичних наук, професора Івана Петровича Катеренчука на дисертаційну роботу Миденцевої Олени Олександрівни на тему "Оптимізація лікування та прогнозування перебігу серцевої недостатності ішемічного походження у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення супресора туморогенезу 2 і поліморфізму гена ангіотензиногена", поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Хронічна серцева недостатність (ХСН), будучи неминучим фіналом практично всіх серцево-судинних захворювань займає лідируючі позиції в структурі загальної смертності та стійкої інвалідизації населення, у тому числі працездатного віку. Незважаючи на вражаючі досягнення сучасної фармакології і кардіохірургії, несприятливий прогноз ХСН зберігається. На підставі ряду досліджень визначено цілий ряд коморбідних станів, які значною мірою впливають на перебіг і прогноз ХСН. До числа останніх відносяться цукровий діабет (ЦД), анемія, захворювання нирок та інші захворювання. Будучи поширеним соціальним захворюванням при безлічі макро- і мікроциркуляторних ускладнень ЦД розглядається як фактор ризику розвитку серцевої недостатності. Одночасно ЦД значно обтяжує перебіг серцевої недостатності (СН) та несприятливо впливає на прогноз. Число хворих на цукровий діабет невпинно зростає і до 2030 р прогнозується збільшення їх кількості до 552 млн. Одночасно клінічна практика свідчить, що близько половини випадків ЦД своєчасно не діагностуються. Нечисленні дослідження доводять, що поєднання ЦД і ХСН значною мірою визначають

несприятливий прогноз у хворих, створюючи труднощі у веденні останніх як для кардіологів, так і ендокринологів.

Виходячи з вищевикладеного, безсумнівно, що тема дисертаційної роботи Меденцевої О.О. є актуальною та важливою з практичної точки зору.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота Меденцевої О.О. є фрагментом науково-дослідної роботи відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології», № 0116U003038, термін виконання 2015-2018 рр.). Здобувач була співвиконавцем теми.

**Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.** Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані проведеними клініко-лабораторними методами обстеження 134 пацієнтів, серед яких 81 – з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2 типу (основна група), 53 хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2 типу, які знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Державній Установі «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та 29 практично здорових осіб.

Середній вік хворих склав  $61,8 \pm 9,7$  років. Серед досліджуваних було 58 (43,9%) чоловіків та 74 (56,1%) жінок. Середня тривалість СН склала  $7,48 \pm 5,3$  років. Обстеження проводилось при включенні у дослідження та через 12 місяців після призначення лікування.

Об'єм проведених клініко-лабораторних та статистичних досліджень,

засвідчує достатню обґрунтованість розроблених авторкою дослідження основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Виділені групи обстежених хворих є співставимими.

При виконанні даної дисертаційної роботи використано сучасні методи діагностики.

Аналіз і статистична обробка отриманих даних проведені за допомогою програмного пакета Statistica 6,0 for Windows.

Верифікацію діагнозу ІХС проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2016), Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Діагноз цукрового діабету встановлювали згідно загальних рекомендацій ВООЗ (1999) та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого МОЗ України №1118 від 21.12.2012 року.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 6 висновків і 3 практичних рекомендації. Усі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертантки, є достатньо аргументованими та доведеними.

Таким чином, використані високоінформативні, сучасні методи дослідження та статистичної обробки матеріалу, адекватні поставленим у роботі завданням. Встановлені висновки та закономірності побудовані на достатньому клінічному матеріалі, чітко сформульовані та є суттєвими.

Матеріали дисертаційної роботи викладено чітко, послідовно, логічно, структуровано, вони добре сприймаються.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Дисертанткою вперше:

- досліджено вміст маркерів запалення та фіброзу – фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа), мозкового натрійуретичного пептиду

(NTproBNP) та супресору туморогенезу 2(ST2) у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ ЛШ) та ЦД 2 типу в залежності від генотипів поліморфізму M235T (rs 699) гена ангіотензиногена;

- встановлено асоціацію між рівнем маркера фіброзу міокарду ST2 та генотипами треонін-треонін (ТТ) та (метіонін-треонін) МТ поліморфізму M235T, показано, що хворі з генотипами ТТ та МТ у порівнянні з ММ генотипом поліморфізму мають достовірно вищу концентрацію маркера фіброзу ST2;

- виявлено зв'язок генетичного поліморфізму ангіотензиногена M235T (rs 699) з розвитком порушень ліпідного обміну в групі діабетичних хворих, які є носіями Т алеля, на відміну від пацієнтів з СН без ЦД 2 типу.

Також суттєво доповнено дані щодо прогностичної ролі ST2 у пацієнтів з СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу.

Визначено, що:

- концентрація  $ST2 > 24,88$  нг/мл у цих хворих є незалежним предиктором несприятливих подій впродовж 24 місяців спостереження;

- генотипи ТТ та МТ є незалежними предикторами розвитку несприятливих подій у хворих з СН та ЦД 2 типу.

Отримані нові дані дозволили оптимізувати терапію СН у хворих з коморбідним ЦД 2 типу. Встановлено, що пацієнтам з СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу, які є носіями Т алеля генетичного поліморфізму ангіотензину, призначення валсартана порівняно з раміприлом в рамках стандартної терапії впродовж 12 місяців ефективніше покращує гемодинамічні показники, якість життя та зменшує частоту розвитку несприятливих подій.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Дисертаційна робота має важливе практичне значення, оскільки досліджені рівні біомаркерів ST2, NTproBNP, ФНП-альфа в сироватці крові хворих із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з цукровим діабетом 2 типу та без нього в

залежності від генотипів поліморфного локусу M235T (rs699) гена ангіотензиногена дозволяють ефективно проводити корекцію терапії, спрямованої на покращення перебігу серцевої недостатності у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Визначення прогностичної значимості маркера фіброзу ST2 та поліморфізму M235T гена ангіотензиногена у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з цукровим діабетом 2 типу дозволяє проводити медикаментозну корекцію спрямовану на гальмування процесів ремоделювання лівого шлуночка..

Запропоновано спосіб оцінки прогресування хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім цукровим діабетом 2-го типу (Патент України на корисну модель № 124384 від 10.04.2018).

Обґрунтоване диференційоване призначення блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2 типу при різних генотипах поліморфного локусу M235T (rs699) гена ангіотензиногена

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну роботу клініко-діагностичного терапевтичного відділення ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру (м. Хмельницький), КУ «Міська лікарня №7» (м. Запоріжжя), кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (м.Вінниця), що підтверджено актами впровадження.

**Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій.** Результати дослідження повною мірою презентовані на міжнародних, національних конгресах та конференціях, регіональних науково-практичних конференціях.

Меденцевою О.О. опубліковано 25 наукових праць, зокрема 5 статей

у фахових наукових виданнях, у тому числі 2 іноземні публікації, 20 тез доповідей у матеріалах міжнародних та національних конгресів та конференцій. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки та практичні рекомендації логічні та коректні.

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

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційною роботою є рукопис на 152 сторінках комп'ютерного машинопису. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень з викладом одержаних результатів, розділу присвяченого аналізу і узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що включає 180 літературних джерел, з яких 34 викладено кирилицею та 146 - латиницею.

**Оцінка змісту дисертації та її завершеності.** За структурою дисертація Меденцевої Олени Олександрівни відповідає існуючим вимогам ДАК МОН України. Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані.

У вступі автор дослідження розкриває сутність наукової задачі та її значення для медичної науки - внутрішньої медицини, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми. Обґрунтовується актуальність теми, сформульовані мета, завдання дослідження, визначений об'єкт, предмет і методи дослідження, обґрунтовані новизна і практичне значення, визначено напрямки основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.

У першому розділі, який є оглядом літератури, дисертантка проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлено сучасні дані щодо особливостей коморбідного перебігу серцевої недостатності та цукрового

діабету 2 типу.

У окремих підрозділах висвітлюються клінічні прояви коморбідного перебігу серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу, вплив генетичного поліморфізму M235T (rs699) на розвиток і перебіг серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу, роль маркера фіброзу ST2 у формуванні перебігу та прогнозуванні серцевої недостатності на тлі цукрового діабету 2 типу.

Окремий підрозділ літературного огляду присвячено аналізу літературних джерел щодо використання інгібіторів АПФ та сартанів у терапії хворих з серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу.

. Відбір літературних джерел їх критичний аналіз свідчить про високу ерудицію автора дисертаційної роботи.

У *другому розділі* наводиться характеристика хворих на серцеву недостатність ішемічного походження асоційовану з супутнім цукровим діабетом 2 типу, оцінка і особливості сучасних методів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень, використаних у процесі проведення дисертаційного дослідження. Одержані результати проведених Меденцевою О.О. в клінічних, клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, клініко-мікробіологічних наукових досліджень послідовно і логічно викладені у наступних розділах дисертаційного дослідження.

У *розділі 3* «Особливості клініко-лабораторних показників у пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду і цукровим діабетом 2 типу» дисертантка встановлює наукові факти, які свідчать, що цукровий діабет обтяжує перебіг серцевої недостатності, про що свідчать показники зниження фізичної активності, більш виражені порушення ліпідного обміну. Одночасно, дисертантка встановлює підвищення маркера фіброзу ST2, рівнів ST2 і N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду, що дає підстави вважати про прискорення ремоделювання лівого шлуночка з прогресуванням у напрямку розвитку небажаних клінічних подій.

Клінічні особливості перебігу серцевої недостатності на тлі цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з різними поліморфними варіантами гена ангіотензиногена M235T викладені у розділі 4. Авторка дослідження виявляє різний ступінь частоти генотипів поліморфізму M235T (rs699), рівнів біомаркера ST2 та концентрацій біомаркерів NTproBNP та ФНП-α залежно від клінічного перебігу коморбідної патології та вираженості порушень ліпідного обміну, які, у свою чергу, вірогідно визначалися особливостями генетичного поліморфізму.

У розділі 5 «Визначення прогностичних критеріїв несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих з цукровим діабетом 2 типу» авторка дослідження, використовуючи сукупні дані щодо коморбідного перебігу серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу на підставі багатофакторного регресійного аналізу виявляє та ранжує найбільш значимі прогностичні фактори розвитку несприятливих подій та відтворює їх на графічних моделях. Було з'ясовано, що найбільш значимими прогностичними факторами є рівень ST2 та носійство T алеля поліморфізму M235E.

Дані розділу 6 «Ефективність лікування хворих на серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу залежно від поліморфізму гена ангіотензиногена M235T» засвідчують, що пацієнтам з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукрового діабету 2 типу, які є носіями T алеля поліморфізму M235T гена АТГ включення блокатора РААС валсартану є найбільш ефективним у комплексній терапії, оскільки саме цей засіб при його порівнянні з інгібітором АПФ раміприлом більш суттєво зменшував клінічні прояви прогресування серцевої недосатності, покращував показники якості життя, збільшував толерантність до фізичного навантаження та зменшував частоту розвитку небезпечних подій.

У розділі «Обговорення та узагальнення отриманих результатів» дисертантка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить



їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Дисертантка досить чітко визначає найбільш суттєві результати проведеного дослідження, порівнює їх результатами інших досліджень та визначає пріоритетні напрямки подальших можливих досліджень.

Дисертація написана грамотно, державною мовою, читається вільно та легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Меденцевої О.О., виконана в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України (науковий керівник – доктор медичних наук Рудик Ю.С.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, у якій на основі проведених автором досліджень вирішено актуальне питання внутрішньої медицини – на підставі дослідження маркера фіброзу ST2 та поліморфізму M235T гену ангіотензиногена оптимізовано лікування коморбідного перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих на цукровий діабет 2 типу. Теоретично та практично визначено переваги та обґрунтовано доцільність призначення вальсартану у комплексному лікуванні серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Таким чином, дисертація Меденцевої О.О. містить ряд положень, висвітлених автором у межах розробленої нею концепції та формулювання висновків, які слід кваліфікувати як науково-обґрунтоване розв'язання проблеми вдосконалення діагностики і терапії серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих на цукровий діабет 2 типу, що є суттєвим внеском у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Основні положення дисертації та автореферату є ідентичними.

Робота завершується висновками і практичними рекомендаціями, які у лаконічній формі відображають основні наукові положення та одержані результати проведених клінічних і параклінічних досліджень та є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Характеризуючи дисертаційну роботу Меденцевої О.О. у цілому

позитивно, необхідно відмітити, що авторкою проведено глибоке за змістом та важливе у теоретичному і науково-практичному плані дослідження, спрямоване на патогенетичне обґрунтування сартану для корекції запальних, фібротичних та метаболічних процесів у міокарді в умовах поєданого перебігу серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу.

#### **Зауваження щодо змісту дисертації:**

1. В роботі є окремі граматичні помилки, слід вживати термін «маса тіла», а не «вага».

2. Таблиця 2.1.1 не має назви.

Висловлені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують теоретичної та практичної цінності роботи.

**У порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді автора на наступні запитання:**

1. Згідно якої класифікації встановлювали діагноз ішемічної серцевої недостатності та що, на думку автора дослідження, є підставою для встановлення ішемічного генезу серцевої недостатності.

2. Чи проводили досліджуваним електрокардіографічні дослідження, оскільки у переліку діагностичних процедур (Табл.2.1.1.) електрокардіографічні дослідження відсутні?

3. Чому була віддана перевага валсартану та через які механізми реалізовувався позитивний клінічний ефект валсартану у пацієнтів з коморбідною патологією?

#### **РИСНОВОК**

Дисертаційна робота Меденцевої Олени Олександрівни на тему: *"Оптимізація лікування та прогнозування перебігу серцевої недостатності ішемічного походження у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення супресора туморогенезу 2 і поліморфізму гена ангіотензиногена"* є завершеною самостійною науковою

працею. За актуальністю теми, об'ємом досліджень і науково-методичним підходом, науковою новизною і практичною значущістю, висновками і практичними рекомендаціями дисертація відповідає вимогам п. 9, 11 і 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 з  
професійними хворобами

Української медичної стоматологічної академії

доктор медичних наук, професор

І.П. Катеренчук

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича

ЗАСВІДЧУЮ

Учений секретар

Української медичної стоматологічної академії

кандидат біологічних наук, доцент



В.Л. Філатова