

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології
Харківського національного медичного університету
Журавльової Лариси Володимирівни

на дисертаційну роботу **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» подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних
наук
за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертаційної роботи

Серцева недостатність (СН) є важливою глобальною проблемою охорони здоров'я більшості країн світу, яка погіршується зі старінням населення і є одним з найбільших тягарів економіки. Незважаючи на значні успіхи у лікуванні серцево-судинних захворювань, рівень смертності від СН залишається високим, при цьому майже половина хворих гинуть протягом п'яти років з моменту діагностики СН. СН із збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) є складним клінічним станом як з точки зору діагностики, так і терапії цього синдрому. В реальній практиці лікаря виявляється, що пацієнти з СН із збереженою ФВ ЛШ отримують те ж саме лікування, що і хворі з СН зі зниженою ФВ ЛШ. Але якщо для хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ доведено покращення прогнозу при лікуванні блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), бета-адреноблокаторами чи антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, то для пацієнтів із СН із

збереженою ФВ ЛШ доказів ефективності застосування цих препаратів немає.

Епідеміологічні та клінічні дані останніх десятиліть показали, що поширеність СН при цукровому діабеті (ЦД) дуже висока, а прогноз хворих із СН, які страждають на ЦД, є гіршим, ніж у тих, у кого немає діабету. Експериментальні дані дозволяють припустити, що різні механізми сприяють погіршенню систолічної та діастолічної функції у хворих на ЦД. З'являється все більше відомостей про те, що у цих пацієнтів СН розвивається незалежно від наявності уражень коронарних артерій або наявності інших факторів ризику.

Згідно з останніми даними, у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ маркер фіброзу супресор туморогенезу 2 (ST2) корелює з наявністю та тяжкістю захворювання, пов'язаний з патофізіологічними змінами, що відбуваються при СН і може визначати відповідь на лікування цього синдрому. З іншого боку генетичні поліморфізми, що впливають на розвиток та прогресування серцево-судинних захворювань, широко використовуються для прогнозування перебігу СН. Згідно з літературними даними поліморфізм гена ангіотензиногена (АТГ) M235T був пов'язаний з ризиком СН у представників білої європеїдної раси.

Незважаючи на інтенсивні дослідження, сучасні терапевтичні стратегії не покращують рівень захворюваності та смертності у пацієнтів з ЦД та СН із збереженою ФВ ЛШ. Фармакогеномні ефекти продовжують привертати увагу науковців, оскільки вони можуть суттєво вплинути на терапевтичну відповідь пацієнтів.

Таким чином, проведене дослідження є актуальним та своєчасним.

Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом фундаментальної теми відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням генетичного, імуно-запального, гормонального статусу та супутньої патології» (№ держреєстрації НДР № 0116U003038). Автор дисертаційної роботи є співвиконавцем зазначеної НДР.

Наукова новизна

Уперше досліджено вміст маркерів запалення та фіброзу – ФНП-альфа, NTproBNP та ST2 та у хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу в залежності від генотипів поліморфізму M235T (rs 699) гена ангіотензиногена (АТГ). Встановлено асоціацію між рівнем маркера фіброзу міокарда ST2 та генотипами ТТ і МТ поліморфізму M235T, показано, що хворі з генотипами ТТ та МТ у порівнянні з ММ генотипом поліморфізму мають достовірно вищу концентрацію маркера фіброзу ST2.

Уперше виявлений зв'язок генетичного поліморфізму АТГ 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.

Доповнено дані щодо прогностичної ролі ST2 у пацієнтів з СН із збереженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу. Концентрація $ST2 > 24,88$ нг/мл у цих хворих є незалежним предиктором несприятливих подій впродовж 24 місяців спостереження. Генотипи ТТ та МТ визначені як незалежні предиктори розвитку несприятливих подій у хворих з СН та ЦД 2 типу.

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

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб оцінки прогресування хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім цукровим діабетом 2-го типу»: патент України № 124384, UA, МПК: G01N 33/48, C12Q 1/68. – опубл. 10.04.2017, Бюл. №7.

Практичне значення результатів дослідження

Визначення рівня маркера фіброзу ST2 та генотипу поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих з СН збереженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу дозволить лікарям терапевтам, кардіологам прогнозувати ризик розвитку несприятливих подій у цій категорії пацієнтів.

Диференційований підхід до призначення інгібітора РААС валсартана в цільовій або максимально переносимій дозі (160-320мг) пацієнтам з СН та ЦД 2 типу при наявності генотипів ТТ та МТ надає можливість широкому колу клініцистів підвищити ефективність лікування СН на тлі ЦД 2 типу.

Запропонований спосіб оцінки прогресування СН збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу дозволяє практикуючим лікарям підвищити ефективність прогнозування перебігу зазначеної коморбідної патології.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в 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), Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансера (м. Ужгород), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 152 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, розділу, в якому висвітлено об'єкт та методи дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 180 наукових праць, з них 146 публікацій латиницею та 34 роботи

кирилицею. В роботі представлено 16 рисунків та 15 таблиць.

Всі розділи за змістом, об'ємом, науковим підходом до інтерпретації даних, статистичним аналізом, висновками та практичними рекомендаціями відображають актуальну та повноцінно проведenu наукову роботу.

Назва дисертації відповідає її змісту, мета і завдання в загальному аргументовані. За об'ємом та оформленням дисертація відповідає рекомендаціям і вимогам до дисертаційних робіт.

У вступі відображено зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, сформульовано мету, задачі, наукову новизну, практичне значення роботи, визначено особистий внесок здобувача, містяться відомості щодо впровадження результатів дослідження у практику, наведені дані про апробацію отриманих результатів на конгресах і конференціях. Наукова новизна та практичні рекомендації викладені чітко та конкретно.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячено огляду літератури з досліджуваної проблеми. В огляді представлені думки провідних вітчизняних та зарубіжних дослідників щодо аналізу факторів ризику, особливостей структурно-функціональної перебудови серцево-судинної системи за поєднаного перебігу серцевої недостатності та ЦД 2 типу, наведено основні шляхи корекції перебігу СН за наявності супутнього ЦД на сучасному етапі. Автором висвітлено дискусійні питання відносно ролі генетичних чинників у перебігу СН ішемічного генезу, можливого впливу носійства того чи іншого генотипу та рівня біомаркерів на перебіг СН та ефективність лікування хворих із коморбідною патологією.

У розділі «Матеріали та методи» наведено детальне обґрунтування підбору груп досліджуваних хворих та адекватності обраних методів досліджень у відповідності до поставлених задач. Подано характеристику застосованих автором методів дослідження – клінічних, інструментальних, біохімічних, генетичних, імуноферментних, статистичних. Чітко і суттєво викладені інструментальні методи дослідження – ехокардіографія із визначенням параметрів гемодинаміки та стану діастолічної функції ЛШ. Використання адекватних методів статистичного аналізу забезпечило

високу достовірність отриманих результатів.

Третій розділ дисертації «Результати власних досліджень» присвячено вивченню клініко-лабораторних особливостей, структурно-інструментальних параметрів та прогнозуванню перебігу СН зі збереженою ФВ ЛШ на тлі ЦД 2 типу залежно від рівня маркера фіброзу ST2 та поліморфізму гена АТГ M235T та ефективності лікування даної категорії пацієнтів. Розділ 3 складається із 4 підрозділів, детально викладених, з всебічним аналізом отриманих показників.

Підрозділ 3.1. присвячений вивченню особливостей клініко-лабораторних показників у пацієнтів з СН зі збереженою ФВ і ЦД 2 типу.

Встановлено, що хворі з СН із збереженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу не відрізнялись за гемодинамічними показниками, результатами Мінесотського опитувальника та даними 6 хвилинного тесту від групи хворих без ЦД. Шндек мас тіла (ІМТ) був найнижчим в групі контролю, тоді як найбільш високі показники ІМТ визначалися в групі СН і ЦД 2 типу ($p < 0.05$). При порівнянні показників ліпідного обміну було виявлено, що рівні загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) були вище в групі пацієнтів з СН із збереженою ФВ і ЦД 2 типу, ніж у хворих без діабету. Показники ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПВЩ в досліджуваних групах не відрізнялися. Група контролю мала достовірно нижчі значення ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ в порівнянні з хворими СН і СН з ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що рівні глюкози крові натще і інсуліну були значно вище в групі хворих із супутнім ЦД 2 типу, ніж без нього ($p = 0,01$). В цілому, інсулінорезистентність була виявлена серед пацієнтів обох груп. Однак, у хворих з СН із збереженою ФВ і ЦД 2 типу індекс НОМА достовірно перевищував цей показник у пацієнтів без діабету ($p = 0,01$). Відзначалося підвищення HbA1c у хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ і ЦД 2 типу в порівнянні з групою без ЦД ($p = 0,067$).

Доведено, що концентрація біомаркера фіброзу ST2 у хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ на тлі ЦД 2 типу перевищувала цей показник у хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ без ЦД 2 типу ($p < 0,05$), а групі практично здорових осіб вміст ST2 достовірно нижче показників в загальній групі хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ ($p < 0,05$). Визначено, що вміст NTproBNP в групі практично

здорових осіб статистично достовірно був нижчий за показники хворих з СН ($p > 0,05$).

Визначені статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між концентраціями маркера фіброзу ST2 та NTproBNP ($r = 0,253$; $p = 0,020$) в загальній групі хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ.

Аналіз структурно-функціонального стану серця досліджуваних груп не виявив достовірних відмінностей між параметрами КДР, КСР ЛШ, об'ємних показників правого шлуночка в основній групі та групі порівняння. Параметри ЛП і правого передсердя не відрізнялися в групах з СН із збереженою ФВ ЛШ на тлі ЦД 2 типу та СН із збереженою ФВ ЛШ без ЦД, але були достовірно вище у цих пацієнтів в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Порівняння показників діастолічної функції ЛШ дозволило виявити достовірні відмінності в співвідношенні Е/А, що свідчить про наростання діастолічних порушень у пацієнтів з ЦД. Значення IVRT і ДСТ групи хворих з СН із збереженою ФВ на тлі ЦД 2 типу та групи недіабетичних пацієнтів виявилися співставні, але достовірно відрізнялися від групи контролю ($p < 0,05$).

Підрозділ 3.2. присвячений дослідженню клінічних особливостей перебігу СН на тлі ЦД 2 типу у пацієнтів с різними поліморфними варіантами гена ангіотензиногена M235T

Виявлено, що носійство несприятливого T алеля поліморфізму АТГ асоціювалось з більшою концентрацією маркера фіброзу ST2 у порівнянні з групою гомозигот за M алелем і складала 19,9 та 17,7 нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Концентрації біомаркерів NTproBNP та ФНП-а не відрізнялись між носіями T та M алелів, як у діабетиків, так і у групі пацієнтів без ЦД.

Визначено, що носійство T алеля поліморфізму M235T ангіотензиногена передбачає більш тяжкий перебіг гіпертонічної хвороби з переважанням II та III стадій, 2 та 3 ступенів гіпертензії у пацієнтів з СН із збереженою ФВ та ЦД 2 типу у порівнянні з MM гомозиготами ($p < 0,05$), це може бути пов'язано з підвищеними рівнями АТГ у цих хворих.

Підрозділ 3.3. присвячений визначення прогностичних критеріїв несприятливого перебігу СН у хворих з ЦД 2 типу.

Встановлено, що найбільш значимими прогностичними факторами ризику розвитку несприятливих подій виявились: індекс маси міокарда ЛШ, рівень NTproBNP, ST2, генотип МТ+ТТ, вік, стаж СН, кількість балів за Мінесотським опитувальником ($p < 0,05$).

Встановлено, що протягом 24 місяців спостереження відносна кількість пацієнтів з нестабільним перебігом СН була достовірно меншою у групі з ММ типом поліморфізму М235Т (rs699) гена АТГ в порівнянні з ТТ + МТ генотипами (значення лог-рангового критерію = 1,96; $p = 0,049$; F-тест Кокса = 6,26; $p = 0,0002$).

Прогностичну цінність біомаркера ST2 визначали за допомогою ROC-аналізу, який показав, що оптимальна точка розділення (відсікання (cut-off point)) на кривій AUC для ST2 становить 24,88нг/мл (AUC ROC = $0,74 \pm 0,055$ ($p < 0,05$)). Побудова кривих Каплана - Мейера у групах пацієнтів, розподілених залежно від рівня ST2, виявила, що у пацієнтів з СН із збереженою ФВ ЛШ і ЦД 2 типу з рівнем ST2 більше 24,88нг/мл було достовірно більше несприятливих подій ($p < 0,05$).

В підрозділі 3.4. оцінено ефективність лікування хворих з СН та ЦД 2 типу блокаторами РААС залежно від поліморфізму гена ангіотензиногена М235Т.

Встановлено, що у пацієнтів з ММ генотипом незалежно від того, який препарат отримували хворі – раміприл чи валсартан, артеріальний тиск (АТ) знижувався, але достовірної різниці між групами не було ($p > 0,05$). У той же час, у хворих із СН зі збереженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу - носіїв Т алеля, що приймали валсартан, АТ знижувався достовірно краще, ніж при проведенні терапії раміприлом ($p < 0,05$). У хворих з несприятливим поліморфізмом АТГ, що приймали раміприл, зменшився час уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення. З іншого боку, у пацієнтів з генотипом ММ цей показник збільшувався як на фоні тієї ж терапії, так і при лікуванні валсартаном. IVRT зменшився, а показник співвідношення Е/А збільшився у пацієнтів носіїв Т алеля, що приймали валсартан ($p < 0,05$). Валсартан у хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ, були носіями Т алеля поліморфізму АТГ М235Т ефективніше зменшував клінічні прояви СН, підвищував якість життя згідно з

Мінесотським опитувальником, збільшував толерантність до фізичного навантаження ($p < 0,05$).

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» здобувач оцінює механізми впливу ЦД 2 типу на перебіг СН, проводить всебічний аналіз виявлених взаємозв'язків між рівнем супресору туморегенезу 2 та генотипів, проводить співставлення власних отриманих результатів із даними різноманітних джерел. Дисертантка патогенетично та доказово обґрунтовує механізми підвищення ефективності лікування блокаторами РААС та покращення прогнозування перебігу ішемічної СН зі збереженою ФВ ЛШ у хворих на ЦД 2 типу на підставі дослідження маркера фіброзу ST2 та поліморфізму M235T гена АТГ. Слід відзначити, що при написанні даного розділу роботи дисертант з метою глибшого аналізу виявлених порушень та механізмів впливу на них широко використовував дані літератури.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження, лаконічні, чітко сформульовані. Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових роботах

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів. Матеріали дисертації відображено у 25 наукових працях, з них 3-х статтях у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих МОН України, та 2 в журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах (іноземні видання), 20 тезах доповідей. Отримано деклараційний патент на корисну модель.

**Віповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона
представлена до захисту**

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Дискусійні положення та зауваження

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід визначити окремі побажання, а саме:

- цікавим було б проаналізувати асоціацію рівня ST2 з показниками інсулінорезистентності.
- бажаним було б запатентувати ефективність лікування хворих на СН та ЦД 2-го типу залежно від поліморфізму гена ангіотензиногена M235T.

В процесі рецензування роботи з'явилися наступні **запитання**:

1. На Вашу думку, який внесок ЦД в особливості розвитку СН у обстежених пацієнтів?
2. Як ви можете пояснити більшу ефективність валсартану у порівнянні з раміприлом у хворих з MT та TT генотипом гена ангіотензиногена M235T?

Висновок

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», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою, в якій одержано нові обґрунтовані дані

щодо підвищення ефективності лікування блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та покращення прогнозування перебігу ішемічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на цукровий діабет 2 типу на підставі дослідження маркера фіброзу ST2 та поліморфізму M235T гена ангіотензиногена.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри внутрішньої
медицини № 3 та ендокринології
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор



A large, stylized handwritten signature in blue ink, which appears to be "Л.В. Журавльова", is written over the bottom part of the official stamp.

Л.В. Журавльова