

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна МОН України, доктора медичних наук, професора Ніколенка Євгенія Яковича на дисертаційну роботу Шелеста Бориса Олексійовича на тему: «Клініко-патогенетичні особливості та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, оптимізація терапевтичних підходів» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина)

### Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння – це прогностично несприятливі фактори, що визначають серцево-судинний ризик, таких патологічних станів, як артеріальна гіпертензія (АГ), дисфункція міокарда та інших, які приводять до ускладненого перебігу серцевої патології.

Слід підкреслити, що особливо важливо гіпертонічна хвороба (ГХ), а саме: ураження міокарда внаслідок тканинної ішемії, розвивається за наявності ЦД 2 типу, коли приєднується також багато негативних чинників, які прискорюють розвиток атеросклеротичних уражень. Обтяжливу дію ЦД 2 типу на розвиток і прогноз ГХ обумовлено рядом тісно пов'язаних між собою механізмів. По-перше, це група чинників серцево-судинного ризику, що входять у синдром інсулінорезистентності (ІР): дисліпідемія, ожиріння та запалення. Провідною ланкою патогенезу ураження серця є гіперглікемія. По-друге, ЦД 2 типу сприяє поглибленню розвитку коронарного атеросклерозу та реалізує негативний вплив на подальший перебіг захворювання.

При ЦД 2 типу у хворих із серцево-судинною патологією головну роль в розвитку та прогресуванні ІР і різних її проявів відіграє жирова тканина, яка синтезує адипокіни, що володіють різними локальними, периферійними та центральними ефектами. Адипокіни впливають на метаболізм ліпідів,

гомеостаз глюкози, процеси запалення, згортання крові, імунітету, ангиогенезу, утворення кісткової тканини, пухлинного росту та ін. На теперішній час відомі нові адипокіни, що здійснюють контроль гомеостазу, метаболізму ліпідів і глюкози, проте вони є мало дослідженими та потребують подальшого вивчення. Найбільшу зацікавленість вчених викликає хемерин та адропін, питання їх участі в розвитку серцево-судинної патології та метаболічних порушень, обумовлених ЦД 2 типу у хворих на ГХ, по цей час залишаються дискусійними. Надзвичайну небезпеку становить сумація ожиріння та ЦД 2 типу, так як індивідуальний ризик кожного з них посилює ефекти один одного, тобто вони надають синергічний вплив, і в цілому ризик ГХ стає дуже високим.

Незважаючи на вивчення патогенетичних механізмів ГХ, ЦД 2 типу, ожиріння, упровадження в практику нових ефективних методів лікування в сучасній медицині на сьогодні залишається ще дуже багато невирішених проблем. До таких слід віднести питання своєчасної діагностики та лікування зазначеної патології. Слід вважати, що нині залишається багато невирішених питань щодо особливостей ремодельовання лівого шлуночка серця та гемодинамічних наслідків гіпертонічного ремодельовання. Недостатньо вивчено зв'язок між порушеннями геометрії лівого шлуночка та станом систолічної та діастолічної функції, участю ендотеліальних і запальних механізмів у цих процесах. Залишаються не вивчені можливості індивідуального прогнозування з використанням неінвазивних інструментальних і біохімічних тестів для точного прогнозування прогресування ГХ з поліморбідною патологією.

Вищенаведене обґрунтовує актуальність обраної теми, вирішення якої дозволить покращити діагностику та лікування гіпертонічної хвороби в поєднанні з ЦД 2 типу і ожирінням.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику за хронічного обструктивного захворювання легень» (державний реєстраційний № 0116U004989), 2015–2018 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**

Дисертаційну роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні. Наукові положення, висновки та рекомендації автора базуються на результатах клінічних та інструментальних обстежень, аналізу біохімічних та імуноферментних досліджень. Проведено обстеження 297 хворих на ГХ, з них: 87 пацієнтів у поєднанні з ЦД і ожирінням, 71 – у поєднанні з ЦД 2 типу, 65 – у поєднанні з ожирінням, що склали основну групу обстежень і 74 - з ізольованою ГХ – група порівняння, а також 30 осіб без ГХ, ЦД і ожиріння, співставлених за віком і статтю, що увійшли в контрольну групу.

Обсяг і характер досліджень, досконала обробка матеріалу дозволяють вважати отримані пошукувачем результати та висновки, що впливають з них, достовірними. Основні наукові положення та практичні рекомендації, викладені в дисертації, повністю обґрунтовані, відповідають поставленим меті і завданням і логічно пов'язані з одержаними фактичними даними, які отримані в процесі виконання дисертаційної роботи. При обстеженні хворих



було застосовано сучасні класифікаційні критерії для верифікації патологій, що вивчалися.

Вірогідність отриманих результатів підтверджується статистичною обробкою матеріалів дисертації, яка проведена з використанням сучасних методів (таких як кореляційний, ROC-аналіз, метод неоднорідної послідовної процедури Вальда). Описова статистика, порівняння груп пацієнтів проведені з використанням непараметричних критеріїв, що дозволяє уникнути впливу особливостей розподілу на достовірність розрахунків, що проводяться.

Використані схеми медикаментозної корекції ГХ з поліморбідною патологією проводилися відповідно протоколів обстеження та надання медичної допомоги при ГХ, ЦД 2 типу й ожирінні.

Положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі Шелеста Б.О., витікають із завдань, підтвержені результатами статистичної обробки і дозволяють вважати їх обґрунтованими і достовірними.

### **Наукова новизна дослідження й одержаних результатів**

Отримано нові наукові дані щодо особливостей інтеграції (взаємозв'язку) патогенетичних ланок — запалення, ендотеліальної функції, ліпідного, глюкометаболічного профілю — між собою в умовах поєднання гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу, ожиріння, у вигляді зменшення кількості статистично значущих кореляцій між параметрами зазначених ланок у пацієнтів з поліморбідністю порівняно до пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ та тих хворих, що мали додатково лише ЦД 2 типу або ожиріння.

Визначено важливу роль впливу дисбалансу адипокінів на розвиток порушень ліпідного і вуглеводного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу, а саме підвищення рівня хемерину та зниження рівнів адропіну сироватки крові пов'язані з вищими показниками глюкози та загального холестерину.

Доведено, що підвищений рівень хемерину і знижений рівень адропіну корелюють з підвищеними рівнями прозапального цитокіна ІЛ-6 і протизапального ІЛ-10 і з несприятливим розвитком перебігу артеріальної гіпертензії поєднаної з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням.

Показано, що фізичне функціонування мало найбільшу кількість значущих кореляцій (3) з досліджуваними параметрами: помірні негативні з об'єм талії:  $r = -0,63$  ( $p < 0,05$ ), з HbA1c:  $r = -0,31$  ( $p < 0,05$ ) та зі стажем ЦД 2 типу:  $r = -0,61$  ( $p < 0,05$ ), окрім цього, домен «життєва активність» мав одну значущу помірну зворотну кореляцію зі стажем ЦД 2 типу:  $r = -0,51$  ( $p < 0,05$ ), «соціальне функціонування» слабко негативно корелювало з об'ємом талії:  $r = -0,23$  ( $p < 0,05$ ); та «самооцінка психічного здоров'я» з об'ємом талії мала слабкий негативний зв'язок:  $r = -0,24$ , ( $p < 0,05$ ).

Установлено, що взаємний вплив ЦД 2 типу з ожирінням потенціє негативний ефект один одного на якість життя (ЯЖ) у гіпертензивних хворих. Значно більшою мірою саме комбінація нозологічних станів, аніж тяжкість одного захворювання погіршує якість життя пацієнтів. Зниження кількості статистично значущих зв'язків свідчить про те, що кумуляція негативних впливів різних факторів веде до зниження сили та кількості взаємовпливу параметрів кондицій організму з доменами якості життя у досліджуваних хворих. У гіпертензивних хворих у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням відзначається вірогідне порушення фізичного і психологічного компонентів здоров'я, які підсилюють один одного та призводять до значного зниження якості життя хворих.

Продемонстровано, що фіксована комбінація гіпотензивних препаратів, яка включала периндоприл, індапамід і амлодипін вірогідно приводила до зменшення ризику прогресування ГХ при синтропічному перебігу з ЦД 2 типу та ожирінням протягом 6-місяців лікування: 98 % проти 93 % з нефіксованою комбінацією ( $\chi^2 = 1,307$ ;  $p > 0,05$ ).

Наукова новизна роботи підтверджена 1 патентом України на винахід «Спосіб діагностики ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих на



есенціальну артеріальну гіпертонію поєднану з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням» та 3 деклараційними патентами України на корисну модель.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми коморбідності ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння та на підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну стратегію, запобігти виникненню ускладнень і прогресуванню цієї поєднаної патології, що на сьогодні є дуже важливим для практичної медицини.

Верифікований патерн дисфункціонування адипокінової мережі та біомаркерів ендотеліальної дисфункції і запалення у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням покращить діагностику синтропічної патології.

Розроблено інформативні способи діагностики типів ремоделювання міокарда, систолічної та діастолічної дисфункції з урахуванням метаболічних порушень у хворих на ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння.

Обґрунтовано перспективність та доведено ефективність лікування хворих на ГХ, ЦД та ожирінням, враховуючи позитивний вплив на досліджувані показники, перевагу слід надавати призначенню терапевтичній схемі з використанням фіксованої трьохкомпонентної терапії антигіпертензивних заходів (периндоприл 4 мг на добу, індапамід 1,5 мг і амлодипін 5 мг на добу).

Результати дослідження впроваджено в роботу відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національного інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, Львівської обласної клінічної лікарні, Полтавського обласного

клінічного кардіологічного диспансеру, КЗОЗ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя.

Результати дисертації включені до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів, студентів 5 і 6 курсів медичного факультету Харківського національного медичного університету.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 53 наукових роботи, у тому числі, 24 статті (18 – одноосібно) у наукових журналах, з яких 16 – у регламентованих як фахові видання України, 8 статей у виданнях іноземних держав, 8 – статей, які входять в наукометричні бази SCOPUS та /або Web of Science, 25 публікацій у матеріалах і збірниках тез вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів, з'їздів і симпозіумів; отримано Державний Патент України на винахід та 3 державні патенти України на корисну модель; інформаційний лист.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

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

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації**

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 404 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 8 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 412 джерел.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко та обґрунтовано формулює мету та завдання дослідження, викладає

наукову та практичну значущість та інше стосовно до цього розділу дисертації.

В огляді літератури аналізуються сучасні уявлення щодо розвитку ГХ на тлі супутнього ЦД 2 типу й ожиріння; висвітлено значення жирової тканини у формуванні метаболічних порушень при кардіально-метаболічній синтропії та їх вплив на процеси формування та прогресування ГХ; представлено дані щодо ролі новітніх маркерів ГХ – хемерину та адропіну при поліморбідній патології; наведено сучасні терапевтичні методи корекції АТ на тлі коморбідної патології.

У розділі матеріалів та методів подано детальну клінічну характеристику, наведено взаємовідносини між ГХ, ЦД 2 типу та ожирінням, що відповідають українським та європейським рекомендаціям щодо діагностики та лікування нозологій, які вивчалися в дослідженні. Застосовані високоінформативні лабораторні та інструментальні методики. Використані сучасні параметричні і не параметричні методи статистичних досліджень.

Розділи власних спостережень відображають особливості клінічного перебігу ГХ та тлі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів при ЦД 2 типу та ожирінні з відповідними структурно-функціональними змінами серця і судин. Окремий розділ присвячено особливостям ендотеліальної функції у досліджуваної когорти хворих у взаємовідносинах між собою і в залежності від поєднаної патології – показано переваги в діагностичному плані одного чинника перед іншим; висвітлено роль маркерів запалення при перебігу ГХ на фоні порушень метаболізму при ЦД 2 типу та ожирінні, їх співвідношення при різних коморбідних станах і між собою; окремий розділ подає власні дані стосовно змін новітніх діагностичних маркерів хемерину – адипокіну жирової тканини і сигнального пептиду адропіну, які розглядаються з позицій поглядів на прогресування ГХ при кардіально-метаболічній синтропії. На основі власних спостережень проведено аналіз ранніх проявів прогресування ГХ з поліморбідною патологією і виявлені предиктори такого прогресування. В окремому розділі проведена оцінка особливостей якості



життя у хворих на ГХ на тлі ЦД 2 типу та ожиріння. У розділі терапевтичної стратегії та фармакологічної корекції ГХ з поліморбідними ознаками наведено нові дані стосовно застосування різних комплексних схем лікування з доведеним позитивним впливом прийому трьохкомпонентної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів. Розроблено алгоритм диференційованої медикаментозної терапії хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ЦД 2 типу, ожирінням з урахуванням несприятливих метаболічних, ендотеліальних і запальних чинників щодо розвитку прогресування артеріальної гіпертензії.

Аналіз та узагальнення результатів обґрунтовано та лаконічно представлено, при цьому висвітлюючи основні результати дослідження у співставленні їх з результатами других дослідників, порівнюючи їх ефективність в діагностичних та лікувальних аспектах.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження. Дисертація оформлена відповідно до вимог МОН України, написана досить вдумливо, українською мовою. Основні положення дисертації повністю відображено в опублікованих роботах.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення**

У цілому робота заслуговує на позитивну оцінку, за винятком деяких зауважень, серед яких, слід зазначити:

1. У розділі огляду літератури стосовно сучасних терапевтичних підходів слід було більш детально навести підходи до лікування, що використовуються для хворих на цукровий діабет та ожиріння.

2. У розділах 7 та 8 таблиці 7.2, 8.2, 8.12 занадто довгі та перевантажені даними, їх бажано б було скоротити, або перевести в графік. У деяких таблицях можна було б додати заливку (текстуру або іншим способом), що покращило б візуальні відмінності та сприйняття матеріалу.

3. У роботі в розділі 6 бажано було б представити дані щодо гендерних та вікових особливостей адропіну і хемерину.

У плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. За Вашими результатами зміни кореляційних зв'язків адропіну з ендотеліальною функцією у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу й ожирінням, має тенденцію до зменшення у порівнянні з групою хворих на мономорбідний перебіг ГХ. Як Ви можете обґрунтувати наведені закономірності?

2. Вами запропоновано різні схеми терапевтичної корекції при коморбідності ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння. Чим Ви поясните перевагу фіксованої антигіпертензивної стратегії у порівнянні з іншою?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Шелеста Бориса Олексійовича на тему: «Клініко-патогенетичні особливості та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, оптимізація терапевтичних підходів», 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 ефективності діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізацію лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням на підставі комплексного вивчення гемодинамічних показників, значення жирової тканини, біомаркерів ендотеліальної функції і запалення, ліпідного, вуглеводного профілів, сигнальних пептидів хемерину й адропіну, що має суттєве значення для внутрішньої медицини.

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 Шелест Борис Олексійович заслугоує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Офіційний опонент,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини

Харківського національного

університету ім. В.Н.Каразіна МОН України



Є.Я. Ніколенко

*Євгенія Ніколенко Є.Я.  
завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини  
Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*