

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань Державної установи «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Юрія Степановича Рудика на дисертаційну роботу доцента Шелеста Бориса Олексійовича «Клініко-патогенетичні особливості та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, оптимізація терапевтичних підходів», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (222 — Медицина)

### Актуальність теми

За даними національних реєстрів та епідеміологічних досліджень різних європейських країн, показник поширеності гіпертонічної хвороби (ГХ) серед дорослого населення зростає пропорційно до віку, а в осіб віком понад 70 років сягає значних величин. Клінічний прогноз ГХ погіршується при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу і ожирінням.

За останні роки ожиріння стало одним з найпоширеніших несприятливих явищ, темпи росту якого набувають загрозливих масштабів. На ожиріння страждають 10% населення земної кулі, в індустріальних країнах – від 15 до 30 % дорослих, такі дані дають змогу говорити про «епідемію надлишкової ваги». Чіткий зв'язок між ожирінням і розвитком серцево-судинних ускладнень було встановлено на основі даних, отриманих у Фремінгемському дослідженні.

У 50–80% хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу діагностується гіпертонічна хвороба, що приводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ). Порушення вуглеводного обміну розвивається у 50–70% хворих на фоні вже наявної артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність ЦД 2 типу істотним чином обумовлює погіршення прогнозу у хворих на ГХ внаслідок ефектів гіперінсулінемії та інсулінорезистентності (ІР),

прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин в умовах високої активності параметрів цитокіногенезу.

Незважаючи на велику кількість робіт, які присвячені вивченню впливу ЦД 2 типу на ГХ, залишаються суперечливими дані про характер взаємозв'язку компенсації вуглеводного обміну. Надзвичайну небезпеку становить сумачія ожиріння та ЦД 2 типу, у результаті чого індивідуальний ризик кожного з них посилює ефекти один одного, тобто вони чинять синергічний вплив, і в цілому ризик ГХ стає дуже високим.

На сьогоднішній день не до кінця вивченим залишається питання про роль адипоцитокінів у механізмах розвитку та прогресування ІР і гіперінсулінемії у хворих на ГХ за наявності ЦД 2 типу та ожиріння. Усе вищезазначене визначає доцільність поглибленого дослідження значення жирової тканини, а саме: хемерину й адропіну, у розвитку та прогресуванні метаболічних порушень у хворих на ГХ поєднаної з ЦД 2 типу й ожирінням.

Пошук біомаркерів, що можуть свідчити про схильність до розвитку ГХ і забезпечити ранню діагностику захворювання, а також мають прогностичне значення на сьогодні та є актуальним завданням сучасної медицини. Одними з таких біомаркерів є хемерин і адропін. Роль хемерину в транспорті ліпідів і пригніченні запалення робить цю молекулу потенційним кандидатом в якості маркера розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, ЦД 2 типу й ожиріння. На теперішній час продовжують накопичуватися докази про значення адропіну в патогенезі різних серцево-судинних захворювань як маркеру активації запального процесу, який пов'язаний з хемотаксисом лейкоцитів у зону запалення.

Дана галузь медичних досліджень є перспективною та актуальною, оскільки отримані дані досить суперечливі й вимагають подальшого вивчення у зв'язку з відкриттям нових достовірних фактів, які можуть лягти в основу нових діагностичних і терапевтичних стратегій при лікуванні хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та 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 темою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брав участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

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

При проведенні досліджень виконувалися основні положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини.

Дослідження виконане на достатній кількості клінічного матеріалу – проведене комплексне обстеження 297 хворих на ГХ, які були розподілені на 4 групи, 30 практично здорових осіб склали групу контролю. Отримано цілком достатній обсяг досліджень для проведення аналізу результатів і його узагальнення. Виділені групи обстежених хворих є співставними.

При виконанні даної дисертаційної роботи використано сучасні методи діагностики.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили згідно з стандартами Європейського товариства кардіологів, Асоціації кардіологів України, протоколів МОЗ України. Діагноз ЦД 2 типу визначали за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Хворі з вперше виявленим

ЦД 2 типу до дослідження не залучалися. Для діагностики ожиріння та визначення його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням ІМТ.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 9 висновків і 4 практичні рекомендації. Усі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертанта, є достатньо аргументованими та доведеними.

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

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

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

Дисертантом представлено вирішення проблеми щодо патогенетичних особливостей і терапевтичних аспектів прогресування гіпертонічної хвороби у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням.

Обґрунтовано визначення типів систолічної та діастолічної дисфункції, ремодельовання серця з урахуванням метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням.

Отримано нові дані щодо прогнозування прогресування ГХ та розвитку серцево-судинних ускладнень з урахуванням динаміки клінічних, біохімічних та гемодинамічних даних обстежених пацієнтів.

Визначено роль дисфункції ендотелію і маркерів запалення в розвитку ЦД 2 типу й ожиріння у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Уперше проведено визначення нових сигнальних пептидів (хемерину та адропіну) на тлі прогресування гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням.

Знайдені чинники з визначенням раннього прогресування гіпертонічної хвороби у поліморбідних хворих та показані предиктори такого прогресування.

Проаналізовано показники якості життя в обстежених хворих по опитувальнику SF-36.

Окреслено ефективність застосування різних схем комбінованої терапії у хворих на ГХ з поліморбідною патологією за умов позитивного впливу на досліджувані показники фіксованої 3-х компонентної схеми антигіпертензивних препаратів.

Наукова новизна підтверджена 1 патентом України на винахід і 3 патентами України на корисну модель.

#### **Практичне значення одержаних результатів**

Практичне значення поданої роботи полягає в тому, що визначення показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням сприяє оптимізації діагностики.

Розроблені способи діагностики типів ремоделювання міокарда, систолічної та діастолічної дисфункції з урахуванням метаболічних порушень у хворих на ГХ, ЦД 2 типу й ожирінням можуть використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики.

Визначення характеру дисбалансу адипоцитокінів і сигнальних пептидів хемерину й адропіну у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням покращить діагностику синтропічної патології.

Для підвищення ефективності лікування хворих на ГХ, ЦД 2 типу й ожирінням, враховуючи позитивний вплив на досліджувані показники, перевагу слід надавати призначенню такої терапевтичної схеми: 3-х компонентна (периндоприл 4 мг, індапамід 1,5 мг і амлодипін 5 мг) фіксована комбінація (в одній таблетці) антигіпертензивних препаратів.

Результати дослідження впроваджені в роботу кардіологічних і терапевтичних відділень: відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національного інституту 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.

Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальних програм підготовки студентів та лікарів – інтернів за фахом внутрішні хвороби для 5 і 6 курсів медичного факультету Харківського національного медичного університету МОЗ України.

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

Шелестом Б.О. опубліковано 53 наукових праці, зокрема 24 статті (18 одноосібно), з них 16 – у фахових виданнях України та 8 статей в іноземних журналах, 8 – статей, які входять в наукометричні бази SCOPUS та /або Web of Science, державний патент України на винахід, три державних патенти України на корисну модель, 25 тез вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки та практичні рекомендації логічні та конкретні.

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

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

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 8 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і

практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 412 джерела, з яких – 69 кирилицею та 343 – латиницею. Роботу проілюстровано 71 рисунками та 65 таблицями.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтовано необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовано мету та завдання, визначено їх практичну спрямованість та інше.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлено сучасні дані про механізми коморбідності гіпертонічної хвороби, перебіг та її прогресування у пацієнтів у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням.

Літературний огляд складається з 5 підрозділів і сприймається як єдиний узагальнюючий результат, провідною лінією в якому є аналіз значення жирової тканини, ендотеліальної функції та запалення, а також оцінка нових маркерів: хемерину й адропіну як предикторів прогресування ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу й ожирінням з акцентом на сучасні терапевтичні підходи при поліморбідності.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автор роботи розкриває наукові методики, використані в роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

У розділах власних спостережень (розділи 3-10) дисертантом, на фактичному матеріалі переконливо доведено, що ожиріння є тригером конституційних порушень у хворих на ГХ та ЦД 2 типу, а їх поєднаний перебіг є індуктором порушень ліпідного обміну атерогенного характеру. Причому, найбільше значення у формуванні порушень ліпідного обміну атерогенного характеру у цих хворих надається холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцидамі, збільшення яких відбувається на тлі підвищення маси тіла.

ЦД 2 типу є предиктором розвитку концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на ГХ, особливо зі зниженою фракцією

викиду, яка є реакцією серця на тривале підвищення навантаження та порушення процесів мікроциркуляції в міокарді, а також сприяє комплексній структурно-функціональній перебудові серця з виникненням переважно концентричної гіпертрофії ЛШ з тенденцією до зменшення скоротливої здатності міокарда. Поєднання ГХ і ЦД 2 типу збільшувало частоту виникнення ознак діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ І типу (тип порушення релаксації) та сприяло погіршенню прогнозу розвитку серцево-судинних ускладнень у даної когорти хворих, а наростання ФК ХСН у хворих на ГХ асоціювалось із прогресом гіпертрофії ЛШ, зниженням іотропної функції міокарда, збільшенням розмірів та об'ємів порожнини ЛШ, погіршенням функціонального статусу, що, безсумнівно, є результатом основного захворювання та ЦД 2 типу. У хворих на ГХ та ожиріння ремодельовання міокарда відбувалося шляхом формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ, переважно за рахунок гіпертрофії міжшлуночкової перетинки. Коморбідність ожиріння та гіпертонічного ремодельовання потенціюють збільшення розмірів лівого передсердя та ЛШ, дилатацію порожнин серця та зниження іотропної функції міокарда. Збільшення розмірів та об'ємів серця на тлі гіпертрофії міокарда ЛШ за гіпертрофічним типом у хворих при поєднанні ГХ, ожиріння та ЦД 2 типу, імовірно, свідчить про розвиток гіпертонічної та метаболічної кардіопатії в зазначеного контингенту хворих, а ожиріння та ЦД 2 типу потенціюють прогресування порушення функції ЛШ й усього серця. Поліморбідність ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння призводила в середньому до ДДЛШ за рестриктивним типом.

Дисбаланс гормонів жирової тканини є відносно незалежним первинним фактором формування ЦД 2 типу у хворих на ГХ, а рівень адропіну, іноді стає фактором прогресування метаболічних порушень і наростання тяжкості діабету. Рівні хемерину й адропіну можна розглядати як прогностичні маркери розвитку та прогресування ІР, ГХ та ЦД 2 типу. Поєднаний перебіг ГХ та ожиріння призводить до активації прозапальних гормонів жирової тканини та недостатнього надходження до кровотоку



адропіну на тлі збільшення маси тіла у порівнянні з хворими групи порівняння та контролю. Розвиток ожиріння у хворих на ГХ залежить від дисфункції жирової тканини, проявами якої є зростання рівня хемерину та зменшення рівня адропіну. Поліморбідність ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння призводить до більш виразних змін гормонів жирової тканини, причому діабет є предиктором дисбалансу адипоцитокінів більшою мірою, ніж ожиріння. Хемерин та адропін мають патогенетичне значення й відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні метаболічних порушень у хворих на ГХ, ЦД 2 типу й ожирінням. Прогресування гіпертрофічного ремоделювання шляхом збільшення об'ємів та розмірів серця, виснаження скоротливих можливостей ЛШ у хворих на ГХ, ЦД 2 типу й ожирінням пов'язано зі збільшенням рівня хемеринемії та зменшенням адропінемії.

Хемерин бере участь у патогенезі ГХ та ЦД 2 типу, що пов'язано з атеросклерозом, дисфункцією ендотелію та запаленням. Підвищений рівень хемерину у хворих на ГХ та ЦД 2 типу можна вважати предиктором формування діабету та пов'язаних з ним глюкометаболічних порушень. Рівні сироваткового адропіну можуть відігравати певну роль у формуванні атеросклерозу та метаболічних порушеннях, навіть при тому, що точний механізм, за допомогою якого адропін пов'язаний з ГХ та ЦД 2 типу залишається повністю не зрозумілим. Роль адропіну має двобічний характер: з одного боку він бере участь у формуванні діабету, з іншого – пов'язаний з прогресуванням метаболічних порушень у хворих на ГХ та ЦД 2 типу. Хемерин та адропін виконують важливу роль у прогресуванні ГХ та ЦД 2 типу і ожиріння і це надає право вважати їх важливими індикаторами для діагностики тяжкості зазначеної патології.

Підвищення рівня хемерину може відігравати роль у розвитку ожиріння та бути частиною кластера метаболічних порушень у хворих при поєднаному перебігу ГХ та ожиріння, а зниження рівня адропіну може сприяти втраті ЛПВЩ кардіопротекторних й антиатерогенних властивостей. Отримані дані вказують на виснаження протекторних можливостей адропіну

відповідно до зростання маси тіла у хворих на ГХ та ожиріння. Рівні хемерину, своєю чергою, демонструють активацію запалення жирової тканини в даній когорті хворих у разі прогресування ожиріння від I до III стадії шляхом адгезії моноцитів до адипоцитів. Адропін можна вважати маркером розвитку ожиріння у хворих на ГХ, і індикатором тяжкості перебігу захворювання.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

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

Таким чином, дисертація Шелеста Б.О. містить ряд положень, висвітлених автором у межах розробленої ним концепції та формулювання висновків, які слід кваліфікувати як науково-обґрунтоване розв'язання напрямку вдосконалення діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації лікування на ГХ, ожиріння та ЦД 2 типу, що є суттєвим внеском у медичну науку та практику охорони здоров'я.

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

Отже, аналіз представленої роботи виявив, що дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень; обґрунтованістю вибору груп спостереження та порівняння; сучасними біохімічними та інструментальними методами дослідження, які дозволили отримати дані, вірогідність яких доведено релевантним статистичним аналізом отриманих результатів; вирішені поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробив кінцеві висновки, що підкреслюють усі її основні положення.

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено. Однак, є окремі зауваження, наприклад за текстом роботи зустрічаються деякі англіцизми, а саме: на стр. 5, 344, «гіпертензивні хворі», у той час, як у

вітчизняній літературі традиційно використовують визначення «хворі з гіпертонічною хворобою», на стр. 260 термін «домінуючу» краще було б застосувати «панівну», в розділі «Огляд літератури» замість терміну «гайдланси» коректніше було б вжити «настанови» або «рекомендації». У розділах власних досліджень проводиться порівняння отриманих результатів дисертації з даними інших авторів, що бажано було б висвітлити в розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». Звертає увагу завеликий процент посилань на закордонні роботи (біля 80 %), і бажано було б мати ширший аналіз огляду вітчизняних праць при наявності останніх.

Утім ці зауваження не зменшують науково-практичного значення роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді автора на такі запитання:

1. Як Ви пояснюєте отримані у Вашій роботі відмінності предикторних властивостей маркерів запалення у хворих на ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння на процеси ремоделювання серця порівняно до групи з ізольованою гіпертонічною хворобою?

2. В отриманих Вами результатах вказано на асоціацію ЦД 2 типу та ожиріння з адропіном. Що більшою мірою впливає на рівні адропіну: наявність цукрового діабету 2 типу чи ожиріння?

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

Дисертаційна робота Шелеста Бориса Олексійовича «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 закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, у якій визначено патогенетичне значення змін активності сигнальних пептидів, а саме: хемерину та атропіну у в прогресуванні ГХ поєднаної з ЦД 2 типу й ожирінням.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання

актуальної медичної проблеми – визначення ролі гуморальних факторів у прогнозуванні перебігу ГХ на тлі синтропічності з метаболічними порушеннями, а саме: ЦД 2 типу й ожирінням і розроблено шляхи терапії поліморбідної патології.

Дисертація оформлена відповідно до стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є ГХ, ЦД 2 типу й ожиріння.

Висока актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній обсяг досліджень з використанням статистичних критеріїв дозволили зробити об'єктивні твердження щодо наукової новизни, практичної значущості основних положень та висновків, перспектив та переваг подальшого впровадження одержаних результатів. Рецензована дисертаційна робота «Клініко-патогенетичні особливості та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, оптимізація терапевтичних підходів» відповідає вимогам пункту 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 заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Офіційний опонент,  
завідувач відділу клінічної фармакології та  
фармакогенетики неінфекційних захворювань  
Державної установи «Національний інститут  
терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України»  
доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ  
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОГО  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

ВІРНО

Посада *ст. зав. з кадрів*  
Підпис *Ю.С. Рудик*

20 р.



Ю.С.Рудик