

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Журавльової Л.В. на дисертаційну роботу здобувача відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» Юшка Костянтина Олексійовича «**Оптимізація лікування хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення рівнів ангіотензину 1-7 та апеліну в сироватці крові**», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу – взаємозв'язані синергійні патології, які спрямовано діють одразу на декілька органів-мішеней з швидким розвитком ускладнень. ГХ у три рази частіше зустрічається у пацієнтів з ЦД 2 типу, порівняно з поширеністю ГХ в загальній популяції. При цьому підвищений артеріальний тиск (АТ) є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, підвищуючи частоту розвитку ішемічної хвороби серця, гострого порушення мозкового кровообігу, мікросудинних ускладнень.

Незважаючи на успіхи в дослідженні механізмів розвитку та підходів до лікування ГХ та ЦД 2 типу, втрата працездатності і смертність пацієнтів залишається однією з самих високих серед хронічних неінфекційних хвороб. За даними дослідження EUROASPIRE IV АТ залишається вище рекомендованих цільових рівнів у 56% загальної популяції учасників дослідження та у 37% з тих хворих, які отримували антигіпертензивну терапію (АГТ). В зв'язку з цим розробка найбільш ефективних схем лікування хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу є вкрай актуальною проблемою внутрішньої медицини. Для досягнення успіху в цій проблемі потрібні нові знання в галузі патогенезу, як ГХ, так і ЦД 2 типу, на базі яких і буде можлива розробка більш ефективних підходів до лікування таких хворих.

В антигіпертензивному лікуванні ГХ з ЦД 2 типу препаратами першої лінії є блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) – інгібітори ангіотензин-

перетворюючого ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II). Проведені рандомізовані клінічні дослідження, метою яких було порівняння ефективності та безпечності іАПФ та БРА II у лікуванні ГХ з ЦД 2 типу, не показали переконливої переваги того чи іншого класу препаратів. Тому питання диференційного призначення блокаторів РАС у хворих на ГХ з ЦД 2 типу залишається відкритим.

Таким чином, представлена дисертаційна робота, яка присвячена дослідженню взаємозв'язків рівнів ангіотензину 1-7 та апеліну в крові з факторами серцево-судинного ризику у хворих на ГХ з ЦД 2 типу та пошуку нових підходів підвищення ефективності терапії при даній коморбідній патології, є актуальною та сучасною.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертація Юшка К.О. є фрагментом науково - дослідних робіт відділу артеріальної гіпертензії ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" на тему «Вивчити роль ендогенного пептиду апеліну в розвитку уражень серця у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та без такого» (№ держреєстрації 0106У000598, 2012 – 2014 рр.) та «Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну» (№ держреєстрації 0114U001168, 2013 – 2016 рр.). Здобувач є співвиконавцем вказаних робіт.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В результаті проведеного дослідження автором встановлено, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу відмічається значне зменшення продукції в крові важливих кардіопротективних факторів ангіотензину 1-7 та апеліну, що є свідченням суттєвої патогенетичної ролі даних біомаркерів у прогресуванні даної коморбідної патології; виявлено, що зміни рівнів ангіотензину 1-7 в крові у хворих на ГХ з ЦД 2 типу пов'язані з параметрами гемодинаміки та показниками ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), при цьому дефіцит

ангіотензину 1-7 асоціюється з більш тяжким перебігом ГХ та кардіальною структурно-функціональною перебудовою – гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) та діастолічною дисфункцією (ДД) II типу; доповнені наукові дані про те, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу рівні апеліну в крові взаємопов'язані з показниками вуглеводного обміну, рівнями проатерогенних ліпідів, параметрами ремоделювання ЛШ, розміром лівого передсердя та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), а дефіцит апеліну у даних хворих асоціюється з тривалим перебігом гіпертензії, діабету, порушенням ниркової функції, розвитком концентричної ГЛШ та ДД; доведено, що рівень апеліну в крові у хворих на ГХ з ЦД 2 типу є одним з важливих прогностичних факторів патологічного ремоделювання серця, розвиток якого може бути спрогнозовано за допомогою розробленої багатофакторної прогностичної моделі; визначено, що застосування в складі комбінованої АГТ БРА II олмесартану на відміну від іАПФ раміприлу сприяє достовірному підвищенню рівнів ангіотензину 1-7 в крові; встановлено, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу з вихідними низькими рівнями в крові ангіотензину 1-7 АГТ на базі олмесартану на відміну від раміприлу призводить до достовірного зниження вираженості ГЛШ, що дозволяє оптимізувати лікування та розширити диференційовані підходи до призначення блокаторів ГЛШ.

Вищенаведені дані переконливо свідчать про новизну виконаного наукового дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі визначені клінічні, гемодинамічні, біохімічні, гуморальні особливості перебігу гіпертензії та структурно-функціональні зміни серця у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Автором проведена оцінка ефективності впливу різних варіантів тривалої комбінованої АГТ на зазначені параметри.

Для використання у практичній діяльності запропоновано визначення рівнів ангіотензину 1-7 та апеліну в крові у хворих на ГХ з ЦД 2 типу, що дає можливість підвищити ефективність оцінки загального серцево-судинного ризику та оптимізувати лікування у даної категорії хворих. Розроблена

багатофакторна прогностична модель дозволяє підвищити ефективність прогнозування прогресування ураження серця. Дослідження рівнів ангіотензину 1-7 в крові дозволяє оптимізувати вибір препарату групи блокаторів РАС у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. При низьких рівнях ангіотензину 1-7 в крові для зниження вираженості патологічного ремоделювання ЛШ в якості компоненту АГТ рекомендовано БРА II олмесартан.

Практична цінність роботи, що розглядається, полягає у розробці та впровадженні результатів дослідження у клінічну діяльність лікувальних установ України, що підтверджено відповідними актами впровадження. Таким чином, матеріали проаналізованої дисертації можуть бути використаними в науковій роботі та практичній лікарській діяльності.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Проведений аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) підтвердив, що автором самостійно обґрунтовано доцільність виконаної роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, проведено інформаційний пошук, літературний огляд, розроблено дизайн дослідження, обстежено всіх пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Автором особисто були підготовлені матеріали до друку за темою дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, та проведене оформлення роботи.

СТУПІНЬ ОБґРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Для вирішення завдань дослідження автором обстежено 111 пацієнтів: основна група – 76 хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу, група порівняння – 35 хворих на ГХ та 21 практично здорова особа. У роботі були використані сучасні інформативні методи дослідження, зокрема: ехокардіографія з доплерографією, імуноферментне визначення ліпідного спектру крові, показників вуглеводного обміну (глюкоза, глікозильований гемоглобін,

інсулін із розрахунком індексу НОМА), креатиніну крові із розрахунком ШКФ, концентрацій ангіотензину 1-7 та апеліну в сироватці крові.

Отримані дані проаналізовані з використанням сучасних методів статистичного аналізу, відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяють вважати подані на захист основні положення, висновки і практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень. Дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, а сформовані висновки та практичні рекомендації є логічними і відповідають отриманим результатам.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 17 наукових праць, з них 5 статей - у фахових наукових виданнях, які рекомендовані МОН України (одноосібно - 1 стаття), 1 стаття в іноземному фаховому журналі, який входить в наукометричну базу даних SCOPUS, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель; 10 тез у матеріалах вітчизняних (4) та закордонних (6) науково-практичних конференцій та конгресів.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на ряді науково-практичних конференцій та конгресів: «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Чотирнадцяті Данилевські читання), (м. Харків, 02-03 березня 2015 р.); "Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття" присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 23-24 квітня 2015 р.); "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології"(П'ятнадцяті Данилевські читання), (м. Харків, 10-11 березня 2016 р.); "Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук" присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої, (м. Харків, 21 квітня 2016 р.); «Медична наука та

клінічна практика - 2016» (м. Харків, 20 травня 2016 р.); 18 Європейський конгрес з ендокринології (м. Мюнхен, 28-31 травня 2016 р.); «Медична наука в практику охорони здоров'я», (м. Полтава, 09 грудня 2016 р.); Європейський конгрес з серцевої недостатності та 4 Світовий конгрес з гострої серцевої недостатності (м. Париж, 29 квітня - 2 травня 2017); «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє» (м. Харків, 19 травня 2017 р.); 19 Європейський конгрес з ендокринології (м. Лісабон, 20-23 травня 2017 р.); 27 Європейський конгрес з артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярної профілактики (м. Мілан, 16-19 червня 2017 р.); "Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність" (м. Харків, 3 листопада 2017 р.); "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології" (Сімнадцяті Данилевські читання), (м. Харків, 01-02 березня 2018 р.); "Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики», (м. Харків, 20 квітня 2018 р.); «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів», присвячена 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки, (м. Харків, 24 травня 2018 р.); конгрес з серцевої недостатності та Світовий конгрес з гострої серцевої недостатності (м. Відень, 26-27 травня 2018 р.), 19 Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.).

Всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації знайшли своє відображення в опублікованих роботах.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Представлена дисертаційна робота написана українською мовою, добре сприймається, виклад основних результатів дослідження є конкретним. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Вступ містить аргументовано викладену доцільність проведення дослідження, його сформульовану мету та завдання. Огляд літератури є

змістовним, детально висвітлює вивчені та не вивчені аспекти проблеми, якій присвячена дисертація.

У другому розділі представлена клінічна характеристика обстежених хворих, обґрунтовані принципи розподілу хворих на групи, критерії включення та виключення із дослідження, детально описані методи дослідження, що використовувались в роботі. Статистичні методи викладені у відповідності до сучасних вимог та принципів доказової медицини.

Третій розділ присвячений визначенню особливостей клініко-анамнестичних, антропометричних та кардіо-метаболічних показників у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. На підставі результатів дослідження біохімічних параметрів крові визначені ліпідний профіль та показників вуглеводного обміну, а за допомогою ехо-доплеркардіографії проведено оцінку структурно-функціонального стану серця. Отримані результати проведених досліджень дозволили визначити особливості метаболічних показників та структурно-функціональної перебудови серця у групах, що вивчаються.

У четвертому розділі досліджуються рівні ангіотензину 1-7 в крові, його взаємозв'язки з клінічними, гемодинамічними, метаболічними і серцевими структурно-функціональними параметрами у хворих на ГХ з ЦД 2 типу, де автором встановлено, що у хворих відмічається значне зменшення продукції в крові ангіотензину 1-7, а також виявлено, що зміни рівнів ангіотензину 1-7 пов'язані з параметрами гемодинаміки та показниками ремоделювання ЛШ. При цьому дефіцит ангіотензину 1-7 асоціюється з більш тяжким перебігом ГХ та кардіальною структурно-функціональною перебудовою – ГЛШ та ДД II типу.

У п'ятому розділі автором досліджуються рівні апеліну в крові та його взаємозв'язки з кардіо-метаболічними показниками у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Показано, що рівні апеліну в крові вірогідно корелюють з показниками вуглеводного обміну, рівнями проатерогенних ліпідів, параметрами ремоделювання ЛШ, розміром лівого передсердя та ШКФ, а дефіцит апеліну у даних хворих асоціюється з тривалим перебігом гіпертензії, діабету, порушенням ниркової функції, розвитком концентричної ГЛШ та ДД.

У шостому розділі на підставі на підставі логістичного регресійного аналізу розроблена математична модель прогнозування розвитку ГЛШ у хворих ГХ з ЦД 2 типу. Доведено, що рівень апеліну в крові у даної категорії хворих є одним з важливих прогностичних факторів патологічного ремоделювання серця, розвиток якого може бути спрогнозовано за допомогою багатофакторної прогностичної моделі на підставі критеріїв, до яких відносяться стать, наявність діабету, рівні апеліну, ступінь гіпертензії, тривалість гіпертензії, рівні холестеринів ліпопротеїдів низької та високої щільності та в крові.

У сьомому розділі автором наведені дані про доцільність АГТ на базі олмесартану у хворих на ГХ з ЦД 2 типу з вихідними низькими рівнями в крові ангіотензину 1-7, що призводить до достовірного зниження вираженості ГЛШ. Отримані дані дозволяють оптимізувати лікування та розширити диференційовані підходи до призначення блокаторів РАС у даної категорії хворих.

При обговоренні результатів дослідження у 8 розділі дисертаційної роботи проведено порівняння отриманих результатів з даними вітчизняних та закордонних дослідників, які вивчали особливості патогенезу ГХ на тлі ЦД 2 типу, структурно-функціональне ремоделювання ЛШ, залученість ангіотензину 1-7 та апеліну в ці процеси. Аналізуючи отримані результати власних досліджень автор робить обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації.

Дисертація повною мірою ілюстрована таблицями і рисунками.

Дисертацію Юшка К.О. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення:

Дисертаційна робота заслуговує в цілому високої оцінки. Принципових зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації

отриманих результатів немає. Водночас є декілька зауважень:

1. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.
2. У четвертому та п'ятому розділах дисертаційної роботи у тексті дублюються цифрові дані, наведені в таблицях.
3. В роботі не аналізувалися зміни рівнів ангіотензину 1-7 та апеліну в крові в залежності від компенсації цукрового діабету 2 типу (або в залежності від рівнів глікозильованого гемоглобіну).
4. Дослідження діастолічної функції ЛШ оцінювалося лише по показникам трансмітрального потоку (показники E/A, IVRT, DT) та не комбінувалося з імпульсною тканинною доплерографією кільця мітрального клапана (показник E/e') і індексом об'єму лівого передсердя.

Дані зауваження не мають принципового характеру і не знижують наукової цінності роботи.

Виникли дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. За результатами дослідження у хворих на ГХ з інсулінорезистентністю відмічається збільшення рівня апеліну в крові, в той час як у хворих на ГХ з ЦД 2 типу відмічається зниження цього фактору. Як ви вважаєте, з чим це може бути пов'язано?
2. Як ви можете пояснити зміни рівнів ангіотензину 1-7 у відповідь на лікування представниками різних класів блокаторів РАС?

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ:

Дисертаційна робота здобувача відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» Юшка К.О. на тему: «Оптимізація лікування хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення рівнів ангіотензину 1-7 та апеліну в сироватці крові» є завершеною

самостійною кваліфікованою науковою працею, яка містить науково обгрунтовані результати, що вирішують істотну наукову задачу сучасної внутрішньої медицини щодо оптимізація лікування хворих на ГХ з ЦД 2 типу на підставі вивчення патогенетичної ролі ангіотензину 1-7 та апеліну в розвитку кардіометаболічних порушень.

Безсумнівна актуальність теми, високий науково-методичний рівень та обсяг дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практичну діяльність дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Юшка К.О. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №3 та ендокринології
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Журавльова Л.В.