

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішніх хвороб № 2
Запорізького державного медичного університету МОЗ України,
доктора медичних наук, професора
Березіна Євгенія Олександровича
на дисертаційну роботу Аль-Травнех Олени Володимирівни на тему:
«Патогенетична та діагностична роль оментину, вісфатину, цинк- α_2 -
глікопротеїну, гліпікану-4 в серцево-судинному ремоделюванні у хворих на
гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації

В умовах сьогодення профілактика і лікування хронічних захворювань визначені Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я як пріоритетний проект другого десятиліття XXI століття, спрямований на поліпшення якості життя населення світу. Саме цим обумовлена повсюдна тенденція до проведення великомасштабних епідеміологічних досліджень в різних областях медицини, виконаних з застосуванням серйозних статистичних розрахунків. Аналіз десятирічного австралійського дослідження пацієнтів з шістьма поширеними хронічними хворобами продемонстрував, що близько половини літніх пацієнтів з артритом мають артеріальну гіпертензію, 20% – серцево судинні захворювання, а 14% – цукровий діабет 2-го типу. Більше 60% пацієнтів з бронхіальною астмою вказали на супутній артрит, 20% – на серцево-судинні захворювання і 16% – на цукровий діабет 2-го типу. У літніх пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю частота ІХС вище на 22%, а нових коронарних подій – в 3,4 рази вище в порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок. При розвитку термінальної ниркової

недостатності, що вимагає замісної терапії, частота хронічних форм ІХС становить 24,8%, а інфаркту міокарда – 8,7%. Число коморбідних захворювань істотно підвищується з віком. Коморбідність підвищується з 10% у віці до 19 років до 80% у осіб 80 років і старше. У канадському дослідженні, що включало 483 хворих на ожиріння, було встановлено, що поширеність пов'язаних з ожирінням супутніх захворювань була вище серед жінок, ніж чоловіків. Дослідники виявили, що близько 75% пацієнтів з ожирінням мали супутні захворювання, якими в більшості випадків були дисліпідемія, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу. Поєднання цукрового діабету 2 типу та гіпертонічної хвороби заслуговує особливої уваги, так як вони характеризуються спільністю механізмів порушення кровообігу. Ці два різновиди види патології є початковими етапами «серцево-судинного континууму» - безперервної послідовності патофізіологічних подій, які ведуть до прогресуючого пошкодження клітин різних органів і до ураження артеріальної стінки (ремоделювання). Вищесказане дозволяє стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації О.В. Аль-Травнех актуальна, а її рішення має важливе значення для клінічної медицини.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (державний реєстраційний №0114U003386, 2014–2016 рр.) та «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (державний реєстраційний №0118U000923, 2017–2019 рр.). Автор роботи була співвиконавцем вказаної НДР.

Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Наукова новизна роботи

Уперше доведено доцільність визначення рівнів біомаркерів (оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну та гліпікану-4) у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу для діагностики структурно-функціональних змін міокарда та судинної стінки.

Визначено важливу роль впливу дисбалансу адипокінів на розвиток порушень вуглеводного та ліпідного спектрів у хворих на гіпертонічну хворобу, а саме підвищення рівня вісфатину та зниження рівнів оментину, цинк- α_2 -глікопротеїну та гліпікану-4 сироватки крові пов'язані з більш високими показниками глюкози та загального холестерину.

Доведено, що підвищення рівню гліпікану-4 у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу до 7,4 нг/мл асоціюється з розвитком інсулінорезистентності, а зниження його рівня до 5,6 нг/мл є предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу.

Виявлено поширення генотипів поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та без нього в українській популяції.

Продемонстровано, що частоти алелів і розподіл генотипів поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* у пацієнтів з гіпертонічною хворобою істотно не відрізняються у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього.

Визначено, що для генотипів AG і GG поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* характерні достовірно вищі рівні офісного артеріального тиску та більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця і судинної стінки, ніж при A/A генотипі.

Доведено, що антигіпертензивна терапія комбінацією препаратів лізиноприлу та карведілолу є ефективною незалежно від варіанту поліморфного маркера 2350 A/G гена ACE у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

Практичне значення результатів дослідження

Виявлені взаємозв'язки між рівнями оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4 у сироватці та розвитком ремоделювання міокарда і судинної стінки дозволяють лікарям-терапевтам, кардіологам, лікарям загальної практики – сімейної медицини оптимізувати ранню діагностику кардіоваскулярних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та цукрового діабету 2 типу.

Визначені закономірності між рівнем гліпікану-4 сироватки крові та розвитком глюкометаболічних порушень дозволяють лікарю практичної ланки охорони здоров'я покращити діагностику та прогнозування інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу, що допоможе вдосконалити первинну профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу.

Запропонований спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу із застосуванням комбінації лізиноприлу та карведілолу дозволяє лікарям-терапевтам досягти цільових показників артеріального тиску за відсутності негативного впливу на глюкометаболічні показники.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» м. Харкова, КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», КЗОЗ «Краснокутська ЦРЛ», КЗОЗ «Богодухівська ЦРЛ», КЗОЗ «Золочівська ЦРЛ», КЗОЗ «Валківська ЦРЛ», КЗОЗ «Дергачівська ЦРЛ», КЗОЗ «Мереф'янська ЦРЛ», «Центр первинної медико-соціальної допомоги Коломацького району».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Наукові положення, висновки і рекомендації, представлені в дисертації, обґрунтовані даними інформативних і сучасних методів дослідження. Дослідження проведено на достатній кількості пацієнтів: обстежено 125 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, 2 ступеня, серед яких 64 пацієнта з супутнім плинном цукрового

діабету 2 типу в стадії субкомпенсації. Контрольна група - 20 практично здорових осіб.

У роботі були використані сучасні методи дослідження. Крім стандартних досліджень, згідно протоколів діагностики даних пацієнтів, вивчалися показники адипокінів (оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4) та фактору-некрозу пухлин- α . За допомогою молекулярно-генетичного обстеження визначений поліморфізм маркера 2350 A/G гена ACE.

Інструментальні дослідження включали ехокардіографію та ультрохвильове обстеження комплексу інтима медіа загальної сонної артерії.

Таким чином, методична постановка цілей і завдань дослідження, використання високоінформативних методів обстеження пацієнтів, сучасні методи статистичної обробки з використанням лінійного кореляційного аналізу, забезпечили отримання достовірних результатів. Дисертаційна робота є логічною за структурою і змістом, написана грамотне, добре сприймається, матеріал викладений чітко і послідовно.

Для аналізу результатів і зіставлення з даними інших авторів дисертант використовувала роботи вітчизняних і зарубіжних авторів, які відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, в тому числі - 5 статей регламентованих як фахові видання України, 4 - статті у журналах іноземних держав, одна з яких входить до бази даних SCOPUS, 1 оглядова стаття, 10 публікацій у матеріалах і збірниках тез наукових конгресів, з'їздів і конференцій.

Матеріали дисертації доповідалися і обговорювалися на міжнародних симпозіумах і конгресах, а також на всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Структура і обсяг дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до існуючих вимог ДАК України, вона викладена сучасною літературною мовою.

Робота виконана за традиційною схемою і складається із анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел, що містить 156 друкованих праць, з них 109 - латиницею. Дисертація викладена на 172 сторінках, ілюстрована 47 таблицями та 11 рисунками.

В *Анотації* англійською мовою міститься інформація про мету і задачі дослідження, висвітлені основні результати дослідження.

У *Переліку умовних скорочень* містяться скорочення, які зустрічаються в тексті.

У *Вступі* обґрунтовується актуальність обраного наукового напрямку, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, аргументується доцільність проведення дослідження, мета і завдання дисертаційної роботи, наукова новизна і практична значущість результатів, особистий внесок здобувача.

Перший розділ «Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – сучасний стан проблеми». У цьому розділі висвітлені питання патогенетичних особливостей поєданого плину гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Розглянутий науковий стан проблеми впливу адипокінів на плин коморбідних гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Висвітлено важливу роль асоціації поліморфізму генів ангіотензин-альдостеронової системи у розвитку кардіометаболічних порушень. Також проаналізовані літературні дані щодо використання лізиноприлу та карведілолу у хворих з коморбідною патологією.

Огляд літератури в цілому написаний достатньо чітко та доводить, що дисертант вміє аналізувати літературу.

Другий розділ дисертації присвячений матеріалам і методам дослідження, включаючи детальну клінічну характеристику обстежених хворих, методи клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження.

У *третьому* розділі «Результати власних досліджень» автор викладає отримані результати власних досліджень.

У підрозділі 3.1. встановлені особливості ремоделювання серця і судин у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, а також дана їх порівняльна оцінка з хворими гіпертонічною хворобою без цукрового діабету 2 типу та контрольною групою.

У підрозділі 3.2. дисертантом були відмічені порушення адипокінового, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

У підрозділі 3.3. автором встановлено кореляційні взаємозв'язки глюкометаболических та гормональних порушень з показниками серцево-судинного ремоделювання.

У підрозділі 3.4. автор дослідила вплив генетичного поліморфізму маркера 2350 A/G а ACE на розвиток і перебіг гіпертонічної хвороби із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

У підрозділі 3.5. дисертант дослідила ефективність лікування хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення гена ACE, що дозволило обґрунтувати використання лізіноприлу та карведилолу у стандартній схемі лікування таких хворих.

У *четвертому* розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант оцінює результати комплексного обстеження пацієнтів, зіставляючи власні результати з даними досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів.

Висновки і практичні рекомендації відповідають отриманим результатам і меті дисертаційної роботи.

Список літератури містить достатню кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю малюнків і таблиць.

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися змісту, редагування задач, висновків та практичних рекомендацій, стилістичних та граматичних помилок, були виправлені дисертантом на етапі попереднього рецензування роботи. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на якість проведеного наукового дослідження загального позитивного сприйняття роботи.

У ході аналізу наукового дослідження виникли деякі питання:

1. Чим був обумовлений вибір метаболічних та прозапальних біомаркерів (оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4, фактору некрозу пухлин-альфа), що вивчалися і як Ви їх поєднали з поліморфізмом ангіотензинперетворюючого ферменту?

2. Чим Ви можете пояснити зміни різної направленості у рівнях гліпікану-4 сироватки крові у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього?

Висновок

Дисертаційна робота Аль-Травнех Олена Володимирівна на тему «Патогенетична та діагностична роль оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4 в серцево-судинному ремоделюванні у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, є закінченою самостійної кваліфікаційної науково-дослідною роботою, присвяченою оптимізації діагностики серцево-судинного ремоделювання на підставі вивчення впливу адипокінів (оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4) у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

За своєю актуальністю, науково-методичним підходом, обсягом і аргументованості результатів досліджень, наукову новизну та практичну значущість дисертаційна робота Аль-Травнех Олена Володимирівна повністю відповідає сучасним вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

професор кафедри внутрішніх хвороб № 2

Запорізького державного медичного університету

МОЗ України

д.мед.н., професор



О.Є. Березін

Дугут
Івудукалова Т.М.

Відгук
надійшов до
спец. вченої ради
6.09.18р.
уп. секр.