

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук,
старшого наукового співробітника, завідувача відділу атеросклерозу
та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України» С.А. Серіка
на дисертаційну роботу І.М. Асоян на тему:
«Оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності,
асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, на підставі визначення впливу
запальних механізмів на розвиток дисинхронії серця»
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби**

Актуальність теми.

При серцевій недостатності цукровий діабет 2 типу зустрічається в декілька разів частіше, ніж в загальній популяції, і значно погіршує прогноз. Цукровий діабет асоціюється з більш тяжким клінічним станом хворих, підвищеним ризиком госпіталізацій і тривалістю стаціонарного лікування, збільшенням смертності при серцевій недостатності як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Розвиток серцевої недостатності при діабеті обумовлений ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, які при діабеті зустрічаються частіше, ніж у загальній популяції, та безпосереднім, незалежним від супутньої патології впливом діабету на функцію міокарда. При цьому є достатні підґрунтя вважати, що діабет погіршує прогноз при серцевій недостатності ішемічної етіології, а у хворих з неішемічною серцевою недостатністю цукровий діабет не справляє істотного впливу на впливу на смертність та необхідність госпіталізацій. Головні механізми ремоделювання і дисфункції міокарда при діабеті включають гіперглікемію, гіперінсулінемію та інсулінорезистентність, ліпотоксичність, пов'язану з вільними жирними кислотами, імунозапалення, мікросудинну дисфункцію.

Одним з важливих чинників прогресування серцевої недостатності вважається дисинхронія серця, основою розвитку якої є структурно-функціональна перебудова при ремоделюванні міокарда. Електрична і, у більшому ступені, механічна дисинхронія є загальним феноменом у хворих з серцевою недостатністю зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Її наявність асоціюється з погіршенням як систолічної, так і діастолічної функції лівого шлуночка, несприятливими клінічними наслідками, більш високою загальною летальністю. У останні роки активно вивчаються зв'язки дисинхронії з імунозапальною активацією, опосередкованою прозапальними цитокінами, які сприяють фіброзу шлуночків та подальшому погіршенню внутрішньошлуночкової провідності. Ураховуючи зазначені особливості формування і клінічні наслідки міокардіальної дисфункції при діабеті винятковий інтерес викликають механізми і роль дисинхронії серця у розвитку та маніфестації серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. Існуючі дані дозволяють припустити, що при діабеті дисинхронія може мати певні відмінності у своєму розвитку, впливі на функцію міокарда і клінічній значущості, але це проблема ще далека від свого вирішення. Окремим питанням постає оптимізація лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу, особливо за умови збереженої фракції викиду лівого шлуночка. Одним з потенційних напрямків підвищення ефективності лікування серцевої недостатності при діабеті слід вважати застосування коензиму Q10, який здатен не тільки справляти протизапальну, антиоксидантну дію, але зменшувати рівні глікемії.

Вищенаведене визначає безсумнівну актуальність даної дисертаційної роботи, оскільки вона присвячена вивченню показників дисинхронії міокарда та запальних медіаторів у динаміці терапії з застосуванням коензиму Q10 при серцевій недостатності ішемічного генезу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією» (№ державної реєстрації - 0111U003579).

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень – 140 хворих на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю, серед яких 100 пацієнтів мали супутній цукровий діабет 2 типу. Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасним класифікаціями. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. У роботі використані сучасні клінічні, інструментальні, лабораторні методи дослідження, які в цілому відповідають світовому рівню. Застосовані методи є високоінформативними і відтворюваними і тому дозволили отримати необхідні для досягнення поставленої мети результати. Обробка фактичних даних виконана з використанням адекватних статистичних методів (параметрична та непараметрична статистика, багатофакторний та кореляційний аналіз), що дозволило забезпечити різнобічний аналіз окремих показників та їх сукупності для обґрунтування положень дисертації щодо механізмів прогресування, оптимізації діагностики та лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. Таким чином, викладені у роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів.

В цілому новизна полягає у тому, що в дисертаційній роботі Асоян І.М. на підставі отриманих результатів власного дослідження розширено уявлення щодо ролі дисинхронії серця та запальних чинників у прогресуванні ішемічної серцевої недостатності при цукровому діабеті 2 типу.

В роботі доведено, що у хворих з серцевою недостатністю при коморбідному цукровому діабеті 2 типу зростає частота виявлення електричної, атріовентрикулярної, міжшлуночкової, внутрішньшлуночкової дисинхронії міокарда та їх комбінацій. Показано, що підвищення глікемії у пацієнтів з коморбідною патологією супроводжується збільшенням показників електричної та механічної внутрішньшлуночкової дисинхронії. Виявлено, що при діабеті наростання тяжкості серцевої недостатності супроводжується збільшенням ступеню механічної дисинхронії, а когорти пацієнтів зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка достовірно відрізняються за характеристиками як електричної, так і механічної дисинхронії. Встановлено, що у хворих з ішемічною серцевою недостатністю у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу дисинхронія асоціюється з прогресуванням структурно-функціональних порушень серця, погіршенням діастолічної функції міокарда лівого шлуночка, його патологічним ремоделюванням.

Здобувачем вперше вивчено зміни імунозапальних чинників (С-реактивного білка, прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкінів -1β та ІЛ-6)) у хворих з ішемічною серцевою недостатністю, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, при дисинхронії міокарда в залежності від тяжкості та типу серцевої недостатності, наявності прогностично несприятливих геометричних моделей лівого шлуночка. Отримані дані дозволили довести вагому роль запальної активації у механізмах формування дисинхронії міокарда при прогресуванні серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Безсумнівно важливими є нові дані щодо ефективності застосування коензиму Q10 у комплексній терапії серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисинхронією міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу. Автором доведено, що у таких пацієнтів коензим Q10 при додаванні до стандартної терапії на протязі 3 місяців сприяв більш істотному зменшенню рівнів запальних медіаторів, покращенню синхронності серцевих скорочень, і справляв суттєвий позитивний вплив на діастолічну функцію міокарда лівого шлуночка, що супроводжувалось покращенням функціонального стану хворих.

Практичне значення роботи.

Практичне значення дисертації визначається обґрунтуванням значущості додаткових методів обстеження з метою виявлення важливих чинників прогресування ішемічної серцевої недостатності при діабеті та поглибленням уявлень про можливість лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Здобувачем доведено, що при серцевій недостатності ішемічного генезу у хворих на цукровий діабет 2 типу доцільно визначати імунзапальні медіатори (зокрема С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни -1β та -6), проводити комплексну оцінку маркерів дисинхронії міокарда. У разі виявлення патологічних відхилень цих чинників своєчасна їх корекція дозволить попередити прогресування серцевої недостатності, покращити її перебіг.

Застосування коензиму Q10 у комплексному лікуванні серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на цукровий цукровий діабет 2 типу при наявності підвищених рівнів С-реактивного білка, прозапальних цитокінів та дисинхронії сприятиме підвищенню ефективності терапії, покращуючи структурно-функціональні показники серця і функціональну спроможність хворих.

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність терапевтичного відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної

медичної допомоги ім. Мещанінова, терапевтичного відділення Зіньківської центральної районної лікарні у Полтавській області. Результати роботи використовуються у навчальному процесі при підготовці лікарів-інтернів та слухачів на кафедрі терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, серед них 6 статей у наукових фахових виданнях України (4 – без співавторів), 1 стаття в зарубіжному журналі, 9 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, а також в авторефераті дисертації, ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Автореферат відображує всі основні положення дисертації.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом, викладена на 191 сторінці друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 6 розділів з результатами власних спостережень, аналізу результатів дослідження та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 36 таблицями та 30 рисунками.

У вступі автором обґрунтована актуальність дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації..

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, в яких послідовно розглядаються проблема коморбідності серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу, розкривається роль імунозапальних чинників у розвитку і прогресуванні серцевої недостатності в цілому, після інфаркту міокарда та при цукровому діабеті, детально висвітлюються механізми і роль дисинхронії міокарда при серцевій недостатності та цукровому діабеті 2 типу, аналізуються можливості та значущість корекції імунозапальної активації та дисинхронії при лікуванні серцевої недостатності.

Другий розділ «Матеріали і методи дослідження» включає в себе клінічну характеристику хворих, опис клініко-інструментальних та лабораторних методів дослідження, дизайну дослідження, застосованих методів статистичної обробки.

Наступні 6 розділів містять результати власних даних. В третьому розділі проаналізовано частоту зустрічальності типів дисинхронії міокарда та їх комбінацій у хворих з ішемічної серцевою недостатністю з цукровим діабетом 2 типу і без нього. Четвертий розділ присвячено характеристиці значень окремих показників дисинхронії в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу, його тривалості, виду цукрознижувальної терапії, рівнів глікозильованого гемоглобіну. В п'ятому розділі порівнюються показники дисинхронії при серцевій недостатності різного ступеню тяжкості, зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, різних геометричних моделях лівого шлуночка. В шостому розділі детально описано взаємозв'язки маркерів дисинхронії зі структурно-функціональними показниками серця, ремоделюванням лівого шлуночка, станом діастолічної функції міокарда. В сьомому розділі проведено оцінку рівнів прозапальних цитокінів та С-реактивного білка у хворих з серцевою недостатністю в залежності від наявності цукрового діабету та дисинхронії, визначено зв'язки запальної активації з тяжкістю та варіантом серцевої недостатності, типом ремоделювання лівого шлуночка у хворих з супутнім діабетом 2 типу. Восьмий розділ, що присвячено оптимізації лікування хронічної серцевої недостатності

при цукровому діабеті 2 типу, містить детальний аналіз впливу коензиму Q10 на ехокардіографічні показники, стан діастолічної функції, показники дисинхронії, рівні запальних медіаторів та клінічний стан хворих на діабет з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. В цьому розділі наведено клінічні приклади, що демонструють ефективність додавання до стандартної терапії ішемічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка при діабеті коензиму Q10. Кожний розділ закінчується підсумовуючим узагальненням.

У розділі «Аналіз результатів дослідження та їх обговорення» автор проводить аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, співставляє їх з літературними даними.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті і задачам дослідження.

Список використаних джерел містить 297 найменувань, 238 з яких латиницею.

Дисертація за змістом, логікою викладення і оформленням не викликає зауважень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Дисертаційна робота заслуговує в цілому високої оцінки, але при рецензуванні виникли такі зауваження та побажання:

1. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються помилки у побудові складних речень, що утрудняє сприйняття викладеного матеріалу.
2. Розділи 6.1, 7.1, 7.2 власних даних перевантажені рисунками, що відображають кореляційні взаємозв'язки між досліджуваними показниками.
3. У розділі 8, що присвячений оптимізації лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу з застосуванням коензиму Q10, було б доцільно навести дані щодо динаміки артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, ліпідних показників та глікемії.

Вищезазначені зауваження не є принциповими і не зменшують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи.

При рецензуванні роботи виникло кілька запитань:

1. У своїй роботі Ви виявили численні взаємозв'язки між запальними медіаторами та структурно-функціональними показниками міокарда. Які механізми участі досліджуваних Вами прозапальних цитокінів у прогресуванні діастолічної дисфункції та серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка?

2. У Вашому дослідженні Ви застосовували додаткову терапію коензимом Q10 на протязі 3 місяців. Як на Вашу думку, чи було б доцільним більш тривале застосування препарату або більш виправданим буде проведення повторних 3-місячних курсів через певний проміжок часу?

3. Як відомо, коензим Q10 здатен зменшувати глікемію. Чи не збільшувалась частота випадків гіпоглікемій при додатковому застосуванні коензиму Q10? Чи виникала необхідність корегувати цукрознижуючу терапію на протязі періоду спостереження в порівнюваних групах?

Висновок.

Таким чином, дисертаційна робота Асоян Ірини Миколаївни на тему «Оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, на підставі визначення впливу запальних механізмів на розвиток дисинхронії серця», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, є закінченою науковою працею, у якій отримано нові дані, що є суттєвими у вирішенні задачі щодо розробки нових методів діагностики та лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. Дана робота за актуальністю, методичним рівнем, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях

відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановами Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. та № 656 від 19.08.15 р., щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

**Завідувач відділу атеросклерозу
та ішемічної хвороби серця
ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник**

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

ВІРНО

Посада *С.А. Серік з кар'єр*
Підпис *Серік С.А.*

" " 20 р.



С.А. Серік