

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Лопіної Н.А. на тему:

«Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу на підставі оцінки ролі фракталкіну та асиметричного диметиларгініну в прогресуванні судинного ураження»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби

Актуальність теми. Актуальність роботи пов'язана з одного боку з високою поширеністю ішемічної хвороби серця та несприятливим перебігом захворювання, іншого з значною часткою хворих з супутнім цукровим діабетом, який сприяє прогресуванню атеросклерозу та погіршує перебіг захворювання. Основою патогенезу ішемічної хвороби серця є атеросклеротичне ураження судин. Незважаючи на зростаюче застосування статинів у всьому світі, удосконалення стратегій первинної та вторинної профілактики серцево-судинних подій, налагодження надання допомоги таким хворим завдяки інвазивним стратегіям лікування, смертність пацієнтів від цієї патології залишається однією з основних у структурі загальної смертності. Окрему проблему сучасної кардіології становлять хворі з супутнім цукровим діабетом 2-го типу, так як частіше за все вони потрапляють під нагляд кардіолога, коли вже маніфестувала серцево-судинна подія з огляду на більш тяжкий та прискорений, а інколи і безсимптомний перебіг атеросклеротичного процесу. Актуальним залишається вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з ремоделюванням судин, розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, у тому числі, у хворих на ЦД 2-го типу, для яких характерний прискорений перебіг атеросклеротичного процесу. В даний час уточнюється роль нових маркерів дисфункції ендотелію в розвитку і прогресуванні атеросклеротичного процесу, до яких відносяться фракталкін і асиметричний диметиларгінін (АДМА). Однак, в даний час недостатньо вивчена діагностична

значимість рівнів фракталкіна і АДМА в прогресуванні ураження судин у пацієнтів з ІХС як з ЦД 2-го типу, так і без нього. Відсутні цілеспрямовані дослідження, які вивчали б взаємозв'язок зазначених маркерів ендотеліальної дисфункції з показниками ураження судин. Невирішеними на даний момент питаннями є проблеми ранньої діагностики судинних уражень у хворих на ІХС у сполученні з ЦД 2-го типу та покращення лікування для зниження макросудинних ускладнень в цій групі хворих.

Дисертація присвячена оптимізації ведення ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу на підставі оцінки ролі фракталкіну та асиметричного диметиларгініну в ураженні судин, а також покращення лікування таких хворих, що є важливим питаннями охорони здоров'я, що підтверджує актуальність дисертаційного дослідження Лопіної Н.А.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Напрямок роботи є складовою тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 "Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції" (№ держреєстрації 0115U000993).

За темою дисертації автором проаналізувала сучасну наукову літературу, провела патентний пошук, розробила тематичні карти обстеження хворих, опрацювала метод визначення каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі для комплексної оцінки судинних уражень у обстежуваних хворих, здійснила відбір та розподіл за групами спостереження хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, провела клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих та осіб контрольної групи, сформувала базу даних та проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статті та основні розділи дисертації для публікації.

Значення одержаних результатів для науки й практики та рекомендації щодо їх можливого використання

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну. У роботі визначено взаємозв'язки між рівнем фракталкіну та АДМА та модифікованими і немодифікованими факторами серцево-судинного ризику, показниками ураження судин, наявністю та вираженістю коронарного атеросклерозу.

Розширено патогенетичну роль фракталкіну в поширеності коронарного атеросклерозу (гемодинамічно значимих стенозів та дифузного ураження коронарних артерій) саме у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Встановлено переваги використання каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі для прогнозування наявності коронарного атеросклерозу.

Обґрунтовано доцільність визначення фракталкіну і АДМА у крові як додаткових маркерів ураження судин у хворих на ІХС та цукрового діабету 2 типу.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в тому, що автор вперше на основі системного підходу розширила наукові дані щодо впливу деяких маркерів дисфункції ендотелію (фракталкіну та АДМА) на розвиток і прогресування атеросклеротичного процесу коронарного і каротидного басейнів, підвищення артеріальної жорсткості. Вперше опрацьована схема підключення електродів для вимірювання каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі для оцінки жорсткості аорти методом реографії за допомогою реографа вітчизняного виробника; проведена оцінка відтворюваності методики і ступеня узгодженості зі стандартною методикою ультразвукового визначення каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі; розроблена формула розрахунку каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі, як інтегрального показника серцево-судинного ризику, для хворих з ІХС у тому числі із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, та уточнена прогностична роль каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі в діагностиці вираженості ураження коронарних артерій. Науково обґрунтовано позитивний вплив комбінованої терапії із включенням до схем

стандартної терапії лікування альфа-ліпоєвої кислоти на динаміку зниження деяких маркерів дисфункції ендотелію, показники ліпідного обміну, ураження судин у хворих на ішемічну хворобу серця, в тому числі із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель: Пат. № 115002, МПК G01N33/49 (2006.01) Спосіб діагностики вираженості атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих на ЦД 2-го типу / Лопіна Н.А., Журавльова Л.В., Харківський національний медичний університет. – u 2016 11252; заявл. 07.11.2016; опубл. 27.03.2017, бюл.6.

Результати, проведеного дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості й вірогідності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Лопіної Н.А. представляє закінчене наукове дослідження. Основні положення дисертаційної роботи базуються на аналізі широкого спектру клінічних, лабораторних, інструментальних, імуноферментних показників. Для вирішення поставлених в дисертаційній роботі задач було обстежено 151 особа, з яких 131 пацієнти кардіологічного профіля (70 з яких з супутнім ЦД 2-го типу) та 20 практично здорових осіб контрольної групи. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на 2 групи: I група (n= 70) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, II група (n= 61) - хворі ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Склад контрольної групи був репрезентативним співставним за віком і статтю. Розподіл хворих за статтю і віком проводився відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів.

Верифікація діагнозу ІХС, стабільна стенокардія напруги проводився на підставі клініко-анамнестичного й інструментального досліджень шляхом проведення коронарорентрикулографії, велоергометрії і холтерівського моніторингу ЕКГ з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів, Асоціації кардіологів України, рекомендацій Робочої

групи з проблем атеросклерозу і хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України згідно Уніфікованому клінічному протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994)) та Адаптованою клінічною настановою «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016); діагноз ЦД – згідно з класифікацією порушень глікемії (ВООЗ, 1999) відповідно Уніфікованому клінічному протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.12.2012 № 1118). Верифікація діагнозу ЦД 2-го типу ґрунтувалася на визначенні показників вуглеводного обміну (використовувалися показники короткострокового і довгострокового вуглеводного балансів – глікемічний профіль і глікозильований гемоглобін).

Обстеження передбачало детальний збір скарг, даних анамнезу життя та анамнезу хвороби, об'єктивне обстеження, визначення віку, антропометричних показників, лабораторних показників, каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі, ультразвукове обстеження сонних артерій, коронарографію.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, отриманих в дисертаційній роботі, підтверджується застосуванням сучасних високоінформативних методів обстеження хворих, коректним використанням достовірних методів статистичного аналізу та математичного моделювання.

Для статистичної обробки результатів дисертаційної роботи використано методи описової статистики, кореляційно-регресійного аналізу, рок-аналізу та застосовано пакет ліцензійних програм Microsoft Excel, StatSoft Statistica версія 6.0.

Розраховувалися: середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана(m), вірогідність η і рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувалась

використанням критерію Ст'юдента (t). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r). Оцінку достовірності відмінностей між групами при нормальному розподілі робили за допомогою t-критерію Ст'юдента, у разі ненормального розподілу за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Статистично достовірним вважали відмінності при $p < 0,05$. Оцінка кореляцій проводилася по коефіцієнту рангової кореляції Спірмена R. Для оцінки специфічності і чутливості діагностичної моделі застосовувався ROC-аналіз. Як інтегральний показник прогностичної цінності маркера в діагностиці розраховувалася площа під рок-кривою (AUC - Area Under Curve).

Загальна точність методу представлена у вигляді площі під ROC- кривою. Модель вважали адекватною при площі під кривою більше 0,5 при значенні $p < 0,05$. Значення AUC 0,5-0,6 оцінювалися як низька прогностична значущість методу діагностики, 0,6-0,7 - середня прогностична значущість методу діагностики, 0,7-0,8 - хороша прогностична значущість методу діагностики, більше 0,8 - як висока прогностична значущість методу діагностики.

Порівнянність якісних показників результатів двох методів визначення каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі оцінювали за допомогою індексу «К» (Карра). Узгодження вважали відмінним у разі величини «К» $\geq 0,75$, хорошим - у випадку «К» $\geq 0,41$ але $< 0,75$, поганим - у випадку «К» $< 0,41$ з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Для оцінки порівнянності кількісних показників методики застосовувався метод Бленда-Альтмана. Також для оцінки мінливості (варіабельності) значень вимірюваної каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі проводився розрахунок коефіцієнта варіації, рівний процентному відношенню стандартного відхилення до середньої арифметичної величини. Слабке варіювання ознаки прийнято вважати, якщо коефіцієнт варіації менше 10%, середнє - коефіцієнт варіації 10-20%, сильне варіювання - при коефіцієнті варіації більше 20%.

Також проводився множинний регресійний аналіз з метою встановлення залежності однієї змінної від двох або більше незалежних змінних.

Отримані результати роботи оприлюднені на міжнародних, загальнонаціональних та регіональних наукових конференціях опубліковані у наукових фахових виданнях.

Оцінка змісту та завершеності дисертації

Дисертація побудована за традиційним планом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених, опису матеріалів і методів дослідження, результатів власних спостережень та їх обговорення (4 глави), побудови моделей прогнозування наявності коронарного атеросклерозу, розрахунку каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Список літератури включає 259 наукових джерел, переважно закордонних авторів (237 джерел).

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко та конкретно сформував мету і завдання дослідження, виклав наукову та практичну значущість дисертаційної роботи.

В огляді літератури наведено сучасні наукові дані вітчизняних та закордонних авторів стосовно ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу та їх поєднаного перебігу, дисфункції ендотелію, ураження судин та детально охарактеризовано каротидно-феморальну швидкість поширення пульсової хвилі. Наукові джерела в огляді літератури є сучасними, переважають роботи закордонних авторів, які що всебічно висвітлюють стан проблеми, що розглядається.

У розділі матеріали та методи дослідження детально представлена клінічна характеристика хворих та осіб з групи контролю, наведено перелік використаних методів дослідження. Цей розділ підтверджує виконання дисертаційної роботи на достатній кількості клінічних спостережень, з використанням сучасних лабораторних методик, які є адекватними, високоінформативними та відповідають поставленим у дисертаційній роботі завданням.

У розділі «Результати власних спостережень та їх обговорення» в першій частині детально розглянуто стан таких лабораторних показників, як показники

ліпідного обміну і показники дисфункції ендотелію (фракталкін та асиметричний диметиларгінін), та їх взаємозв'язки з модифікованими та немодифікованими факторами серцево-судинного ризику. В другій частині цього розділу автор наводить оцінку показників ураження судин, а саме – показники ураження сонних артерій, коронарних артерій та характеризує каротидно-феморальну швидкість поширення пульсової хвилі у осіб з ІХС як на тлі ЦД 2-го типу, так і без нього, а також у осіб контрольної групи. Також приведено взаємозв'язки показників ураження судин з модифікованими та немодифікованими факторами серцево-судинного ризику

У третій частині цього розділу дисертаційної роботи детально викладено значення показників ураження судин та дисфункції ендотелію (фракталкіну, асиметричного диметиларгініну) в прогнозуванні поширеності коронарного атеросклерозу (гемодинамічно значущих стенозів та дифузного характеру ураження коронарних артерій), як основного прояву макросудинних ускладнень, асоційованого з кардіоваскулярною смертністю, та наведена модель розрахунку каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі.

Висновки в (кількості 6) логічно випливають із результатів дисертаційної роботи, повністю відповідають поставленим задачам і відбивають погляд автора на досліджувану наукову проблему.

Дисертаційна робота викладена на 215 сторінках друкованого тексту, містить 64 таблиці та 40 рисунків.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 32 наукові праці, з яких 24 статті (3 в моноавторстві), 3 оглядові у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі й 3 статті в закордонних виданнях, та 8 публікацій в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів, 1 державний деклараційний патент України на корисну модель.

Дисертаційна робота написана державною мовою, оформлена відповідно до вимог ДАК МОН України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота заслуговує високу позитивну оцінку, але слід зазначити про декілька **зауважень**. В огляді літератури можливо додатково розглянути питання про взаємозв'язок рівня фракталкіну та асиметричного диметиларгініну сироватки крові з показниками ураження судин, коронарним атеросклерозом для порівняння з отриманими результатами, якщо такі дослідження проводилися. Можливо, доцільно також розглянути відмінності показників жорсткості судин в різні вікові періоди, тому що в роботі не приводиться віковий аналіз даного показника. Безумовно дані цього дослідження складно екстраполювати на всю популяцію українського населення, треба відмітити, що в дослідження включалися досить тяжкі пацієнти з гемодинамічно значущими стенозами та дифузним ураженням коронарних артерій, а неівазивний скринінг коронарного атеросклерозу більш актуальним є саме у амбулаторних хворих для виявлення серед них пацієнтів високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, бо саме в такій групі хворих профілактичні заходи мають більш важливе значення та кращі результати при проспективному аналізі. Запропонована в ході дослідження методика визначення каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі також потребує більшої кількості спостережень серед різних вікових груп, у тому числі здорової популяції для вироблення нормативних вікових показників саме серед українського населення.

Але ці зауваження принципово не впливають на цінність результатів дисертаційної роботи.

В рамках наукової дискусії варто обговорити такі **питання**:

1. Чи відрізнявся рівень АДМА у хворих з компенсованим та декомпенсованим перебігом цукрового діабету?
2. Чи був зв'язок АДМА зі ступенем контролю ліпідного обміну по рівню залишкового ризику?
3. У роботі Ви часто використовуєте термін «дисфункція ендотелія», що Ви вкладаєте в цей термін, бо вивчаєте тільки 2 біомаркера?

4. У сучасних рекомендаціях по профілактиці, лікуванні дизліпопротеїдемії, атеросклерозу та інфаркту міокарду серед омега-3-ПНЖК виділяють ейкозопентаєнову та докозагексаєнову кислоти. Чому Ви обрали альфа-ліпоєву кислоту?

Дисертаційна робота Лопіної Н.А. на тему: «Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу на підставі оцінки ролі фракталкіну та асиметричного диметиларгініну в прогресуванні судинного ураження» є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні, містить рішення важливої проблеми – удосконалення ранньої діагностики судинних уражень у хворих на цукровий діабету 2 типу, прогнозування наявності коронарного атеросклерозу у цій групі хворих, що особливо важливо в умовах безсимптомної ішемії міокарду на тлі автономної діабетичної нейропатії, а також покращення лікування хворих з ІХС та цукровим діабетом 2-го типу шляхом додавання в схему комбінованої терапії альфа-ліпоєвої кислоти.

Отже можна зробити **висновок**, що дисертація Лопіної Н.А. на тему: «Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу на підставі оцінки ролі фракталкіну та асиметричного диметиларгініну в прогресуванні судинного ураження» за актуальністю та ретельністю розробки наукової тематики, застосуванням та обсягом проведених сучасних методик дослідження, науковою новизною результатів, обґрунтованістю та науково-практичною цінністю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих наукових працях у фахових виданнях повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19.08.2015 року що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби.

Автор дисертації Лопіна Н.А. на тему: «Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу на

підставі оцінки ролі фракталіну та асиметричного диметиларгініну в прогресуванні судинного ураження» заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби.

**Завідувач кафедри кардіології
та функціональної діагностики
Харківської медичної академії
післядипломної освіти,
д.мед.н., професор**



В.Й. Целуйко