

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Березіна Олександра Євгеновича на дисертаційну роботу
доцента кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ДЗ
«Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ
України» Лозинського Сергія Едуардовича «Прогнозування перебігу та
ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у мешканців
поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця, з урахуванням
поліморфізму гену рецепторів ангіотензину першого типу», поданої до
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 Харківського національного медичного
університету на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.11 – кардіологія (222 – Медицина)

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Провідною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства є серцево-судинні захворювання, внесок яких у загальну структуру смертності в розвинутих країнах світу досягнув 50%. В Україні ж, кардіоваскулярна смертність в структурі загальної смертності становить близько 67 %. При цьому провідну роль відіграє гіпертонічна хвороба (ГХ), яка є відомим фактором ризику розвитку і прогресування кардіоваскулярних захворювань та передчасної смертності в загальній популяції.

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що у загальній популяції поширеність АГ складає від 20% до 45% та продовжує зростати. Враховуючи поліетіологічний характер захворювання, не в повною мірою вивчений патогенез, особливо в області геномної та епігеномної регуляції функціонування різних органів та систем при ГХ, та приймаючи до уваги високий ризик виникнення уражень органів-мішеней, розробка відносно нової концепції гіпертензивного серця, яка інтегрує в собі феномени гіпертрофії лівого шлуночка, дисфункцію ендотелію, зміни мікроциркуляторного русла, періваскулярний фіброз, стала одним з пріоритетів сучасної кардіології. Одним з найважливіх механізмів регуляції АТ є активність локальної та циркулюючої

ренін-ангіотензин-альдостеронова система, у функціонування якої значний внесок робить ген рецептора ангіотензину-II типу 1 (АТР₁). Тому прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики ГХ з урахуванням структури цього гена відкриває перспективи до персоналізованої терапії ГХ і безумовно є дуже актуальним для сучасної кардіології.

Таким чином, дисертаційна робота Лозинського С.Е., основною метою якої було удосконалення методів прогнозування перебігу та підвищення ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у локальній популяції мешканців Поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця з урахуванням поліморфізму гена ангіотензинових рецепторів першого типу (A1166C) є актуальною та своєчасною.

ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) підтвердив, що автор самостійно обґрунтував доцільність роботи, сформулював мету та задачі дослідження, провів інформаційний пошук, літературний огляд, розробив дизайн дослідження, обстежив всіх пацієнтів, провів статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

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

Основні наукові положення, висновки дисертації та практичні рекомендації ґрунтуються на достатньому обсязі загальне клінічних, ехокардіографічних, доплерграфічних, генетичних, біохімічних і додаткових (добове моніторування артеріального тиску, апplanationна тонометрія із подальшим аналізом центральної пульсової хвилі та пружньо-еластичних

властивостей аорти, швидкість розповсюдження пульсової хвилі на каротидно-феморальному відрізку аорти) методів обстежень 836 осіб (630 хворих на ГХ та 206 групи контролю) мешканців Подільського регіону України чоловічої та жіночої статі. Всім особам дали письмовою інформованою згоду для участі у обстеженні. У 418 осіб, хворих на ГХ з числа тих, що пройшли клініко-ехокардіографічне обстеження із розрахунком маси міокарди лівого шлуночка та типу ремоделювання серця, був визначений генотип АТР₁, у 200 хворих – проведений добовий моніторинг АТ. У ретроспективну фазу дослідження з числа 418 осіб з визначеним генотипом АТР₁ екзаменаційної вибірки, було залучено 12 ретельно підібраних пар хворих, для порівняння ефективності лікування, що проводилося на основі інгібітора АПФ раміприла або антагоніста рецепторів АТР₁ олмесартану.

Статистична обробка проводилась за допомогою за допомогою спеціалізованого статистичного додатку “Statistica 8.0”. Автор використовував метод Харді-Вайнберга для підтвердження відповідності частот розподілу варіантів поліморфізму гена АТР₁ у досліджуваній вибірці природному розподілу частот. Аналіз впливу окремих факторів проводився за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів. Розрахунок співвідношення шансів та ризиків проводився за допомогою чотирьохпольних таблиць з використанням критерію χ^2 для оцінки достовірності коефіцієнтів. У цілому статистична обробка результатів досліджень (параметричні та непараметричні методи) проведена коректно, відповідно до поставлених завдань та отриманих первинних даних, здійснена з використанням сучасних комп’ютерних програм, що забезпечило достовірність розроблених автором наукових положень, висновків і рекомендацій.

Застосовані методи дослідження є адекватними і цілком відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Новизна дослідження полягає в тому, що автором наведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення проблеми підвищення ефективності

діагностики та лікування гіпертонічної хвороби у мешканців Подільського регіону України шляхом розробки концепції гіпертензивного серця, на підставі вивчення даних клінічного перебігу захворювання, даних інструментального обстеження серцево-судинної системи, зокрема, результатів ехокардіографічного обстеження, електрокардіографії, апіанаційної тонометрії, добового моніторингу АТ, а також визначення поліморфізму гена рецепторів ангіотензину першого типу.

Вперше встановлена залежність між добутком КДР \times САТ та ММЛШ, на основі чого розроблені формули розрахунку індивідуальних значень іММЛШ, адекватних існуючому рівню АТ (адекватного іММЛШ).

Встановлено додаткове прогностичне значення неадекватної рівню АТ ММЛШ для виникнення інфаркту міокарда при гіпертонічній хворобі, яка не супроводжується гіпертрофією ЛШ.

Вперше встановлено різну інформативність кількісного ЕКГ-критерію Rautaharju у чоловіків та жінок Подільського регіону для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка.

Вперше показана висока відтворюваність показників іММЛШ, обчислених за алгоритмом Rautaharju, що дозволяє використовувати ЕКГ для тривалого динамічного спостереження за пацієнтами з гіпертензивним серцем.

Отримала подальший розвиток гіпотеза про існування феномену материнської компоненти успадкування гіпертонічної хвороби. Зокрема, в популяції Подільського регіону України встановлена роль жінок, хворих на ГХ, як кондукторів захворювання.

Вперше продемонстроване значення самооцінки хворим власного АТ для прогнозування маси міокарда лівого шлуночка.

Створена медична модель типового хворого на ГХ мешканця Поділля. Виявлені основні фактори негативної самооцінки перебігу ГХ жителями Поділля – задишка та часті гіпертонічні кризи. Встановлено, що ГЛШ у хворих на ГХ мешканців Поділля асоціюється з 4-кратним підвищенням ризику інфаркту міокарда у хворих на ГХ впродовж 5 років. Отримані дані щодо ролі

поліморфізму ATP_1 у формуванні АГ та ГЛШ при ГХ у мешканців Поділля. Зокрема, присутність алелі С асоціюється з більшими значеннями САГ, ДАГ та іММЛШ.

Встановлена різна роль ефективної та неефективної антигіпертензивної терапії у протидії процесам гіпертензивного ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі. Показано, що ефективна АГТ у хворих на ГХ мешканців Поділля зменшує у 4 рази ризик виникнення гострого порушення мозкового кровотоку у 5-річний термін та асоціюється зі зменшенням іММЛШ.

Розроблено підходи диференційованого застосування інгібіторів АІФ та антагоністів ATP_1 в залежності від будови гена ATP_1 . Зокрема, показана асоціація присутності алеля С у структурі гена ATP_1 з кращими результатами антигіпертензивної терапії, як з точки зору досягнення цільових значень АГ, так і з огляду на зменшення іММЛШ. Виявлені відмінності антигіпертензивного та антиремоделювального ефектів інгібітора АІФ раміприлу та антагоніста ATP_1 олмесартану, пов'язані з поліморфізмом ATP_1 у хворих на ГХ.

Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі виявленої асоціації між АГ та кінцевим діастолічним розміром лівого шлуночка розроблено «Спосіб визначення маси міокарда лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від систолічного артеріального тиску та кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка» (Деклараційний патент України №39322 від 25.02.2009).

Показана прогностична значимість коефіцієнта адекватності маси міокарда лівого шлуночка щодо виникнення серцево-судинних ускладнень, особливо для осіб з нормальною масою лівого шлуночка.

Розроблені рекомендації щодо диференційованого (у чоловіків та жінок) використання ЕКГ-методу Rautaharju для кількісного визначення маси міокарда лівого шлуночка. Показані переваги цієї методики з огляду на її простоту, точність та невисоку вартість у порівнянні з ехокардіографією для тривалого спостереження за змінами маси міокарда.

Запропоновано методику мінімізації похибки при оцінці зсувів ехокардіографічних та інших параметрів, що відбуваються при тривалому спостереженні за перебігом захворювання.

Обґрунтована можливість використання інформації про структурну організацію гена АТР1 для прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії з застосуванням інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину в мешканців Поділля. Розроблені рекомендації по диференційованому використанню цих груп препаратів у залежності від поліморфізму гена АТР1.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415). Автор є співвиконавцем теми.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукові роботи, серед яких 6 статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних та рекомендованих ДАК України, 3 авторських свідоцтва, 5 тез в матеріалах наукових з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою і складається із вступу, огляду літератури, характеристики досліджених хворих та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел.

У вступі переконливо аргументована актуальність проблеми та зазначені недостатньо вивчені її аспекти, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, представлені наукова новизна, практична значимість, особистий внесок здобувача, апробація і впровадження отриманих результатів та повнота їх викладення в наукових працях.

Огляд літератури складається з 7 підрозділів, написаний цікаво та свідчить про глибоке ознайомлення дисертантом з літературними джерелами з досліджуваної проблеми. В огляді літератури розглянуто сучасні відомості щодо особливостей стану ренин-ангіотензинової системи та ремоделювання серцево-судинної системи у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Визначені генетичні фактори формування артеріальної гіпертензії та гіпертензивного серця, а також наведені сучасні підходи до діагностики та лікування зазначеного контингенту хворих. Відчувається глибоке знання цього питання та розуміння гострих і суперечливих сторін патогенезу гіпертонічної хвороби.

У другому розділі наведена характеристика хворих, ґрунтовно описані використані методи дослідження, визначені порівняльні групи спостереження.

У третьому розділі наведені результати щодо стану серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Поділля.

У четвертому розділі власних досліджень проведено прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби та гіпертензивного серця.

У п'ятому розділі дисертації на підставі аналізу генетичних факторів у формуванні фенотипу гіпертонічної хвороби проведено оцінку ефективності її лікування.

У шостому розділі роботи автором представлений розроблений та обґрунтований диференційований підхід до призначення антигіпертензивної терапії, якій ґрунтується на порівняльному аналізі ефективності антигіпертензивної терапії з використанням інгібітору АПФ раміприлу та антагоніста ангіотензинових рецепторів олмесартану.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (розділ 7) автор підводить підсумок отриманих результатів та додатково аналізує їх, співставляючи з результатами досліджень інших науковців.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, повністю відповідають меті і конкретним завданням дисертації, ґрунтуються на безпосередніх результатах дослідження та можуть бути впроваджені у практичну медицину.

Дисертація в повній мірі ілюстрована таблицями і рисунками.

Дисертацію Лозинського С.Е. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам.

Автореферат повністю відповідає основним положенням дисертаційної роботи та є ідентичним їй за змістом.

ЗАУВАЖЕННЯ

У процесі вивчення дисертаційної роботи, автореферату і друкованих робіт здобувача виникли зауваження.

1. Дизайн дослідження є складним та ґрунтується на поєднанні проспективних та ретроспективних досліджень. Доцільно представити дизайн як відповідну схему із зазначення критеріїв включення / виключення із розрахунком розміру вибірки та статистичної потужності в розділі 2.
2. Дизайн ретроспективної фази (випадок - контроль) потребує більш детального описання у тексті дисертації
3. Було б доцільно перемістити аналіз якості вимірювань маси міокарда

та інших ультра хвильових показників із розділу 2 (Методи дослідження) у розділ 3.

Однак, ці зауваження ні в якій мірі не зменшують наукової та практичної цінності роботи.

В порядку дискусії хотілось би також отримати від дисертанта відповіді на такі запитання:

1. Уточніть, чи є успадкування різних варіантів поліморфізму гена A1166C незалежним предиктором несприятливих фенотипів гіпертензивного серця?

2. Обґрунтуйте, чи є (цукровий діабет, гендерні особливості та вік у поєднанні із поліморфізмом гену A1166C більш значущими факторами для розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ГХ у порівнянні із ізольованими несприятливими будовами гену ATR1.

3. Як Ви вважаєте, чи є залежність ефективності лікування ІАПФ або АТІ антагоністом від генотипу ATR1 результатом статистичної похибки при проведенні дослідження випадок-контроль та чи можливо екстраполювати ці дані на іншу популяцію?

ВИСНОВОК:

Дисертаційна робота Лозинського Сергія Едуардовича «Прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину першого типу», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності розв'язують науково-практичну проблему, яка має істотне значення для клінічної кардіології – удосконалення методів стратифікації хворих на гіпертонічну хворобу на підставі покращення прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Подільського регіону

України використовуючи дослідження спадковості, поліморфної будови гена АТР₁.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Лозинського Сергія Едуардовича відповідає вимогам п. 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Професор кафедри внутрішніх
хвороб 2 Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор



Березін Олександр Євгенович

ПІДТВЕРДЖУЮ
нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного універс
... 20 ... р. Підпис