

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Князькової Ірини Іванівни на дисертаційну роботу Лозинського Сергія Едуардовича за темою: «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

Актуальність теми

Підвищений інтерес до вивчення особливостей перебігу і лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) обумовлено тією обставиною, що, по-перше, це одне з найпоширеніших захворювань в промислово розвинених країнах, а по-друге, більш високою частотою і раннім розвитком серцево-судинних подій у даної когорти пацієнтів. При цьому прогнозується ще більше погіршення медико-демографічної ситуації в майбутньому, якщо не вдасться здолати загрозливі тенденції зростання і поширеності серцево-судинної патології. На сьогоднішня наша країна займає одне з перших місць в Європі за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та мозкових інсультів. Низький контроль артеріального тиску (АТ) свідчить, що лікування ГХ є актуальною проблемою для України та світу.

Артеріальна гіпертензія - це мультифакторне захворювання, що формується внаслідок порушення процесів адаптації людини до умов довкілля, разом з генетичною схильністю до поломок механізмів регуляції АТ, і на фоні закономірно виникаючих, патофізіологічних і інволютивних процесів в організмі, що також вносять корективи в процеси регуляції АТ. Тенденцією теперішнього часу є активне вивчення мутацій у генах, які кодують основні системи контролю АТ, втім їх місце у патогенезі ГХ є не повністю з'ясованим, а клінічні дані суперечливі і значно відрізняються в окремих популяціях. Не

повністю розкриті наріжні питання ранньої діагностики ГХ та формування груп ризику, які базуються на визначенні індивідуального генетичного поліморфізму. Пошук генетичної основи формування фенотипу ГХ і увага до генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зокрема, до гена ангіотензинових рецепторів першого типу, є не випадковою, оскільки через цю систему реалізується більшість найвідоміших механізмів регуляції АТ. Крім того, недостатньо даних щодо використання індивідуального генотипу у додатку до традиційних факторів ризику у прогнозуванні ГХ, її перебігу та ефективності медикаментозної терапії.

Особистий внесок здобувача у виконання роботи

Автор самостійно розробив мету та завдання дослідження, провів збір, аналіз, статистичну обробку та узагальнення даних, сформулював висновки та практичні рекомендації, що підтверджується матеріалами дисертації та публікацій по темі дисертації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Дизайн дослідження передбачає вивчення проблеми на декількох рівнях складності, починаючи з дослідження змін серцево-судинної системи на етапах розвитку ГХ різної статі та різних вікових періодів життя; аналізу особливості успадкування ГХ, вивчення кореляційних взаємозв'язків між показниками центральної геодинаміки та морфо-функціональними параметрами лівого шлуночка залежно від генотипу гену AGTR1 (A1166C), ретроспективному аналізу перебігу й ефективності вторинної профілактики ГХ.

Така методологічна побудова дисертації дозволила поглибити представлення про прогностичне значення показника адекватності маси міокарда лівого шлуночка рівню артеріального тиску та розробити способи його визначення з використанням різних методів вимірювання АТ: офісний метод, добове моніторування, самостійне моніторування, апланаційна тонометрія.

Динамічне довготривале спостереження за хворими дозволило здобувачеві розробити об'єктивні критерії несприятливого прогнозу хворих різних

клінічних груп з ГХ й оптимізувати медикаментозну терапію, спрямовану на уповільнення процесів дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка і корекцію клінічного статусу.

Обсяг досліджень і кількість обстежених хворих достатній для проведення достовірного аналізу отриманих даних і його узагальнення. У роботі застосовані сучасні методи статистичної обробки результатів досліджень (методи порівняння Стюдента та його непараметричні аналоги, кореляційний, регресійний, дисперсійний (ANOVA), факторний аналізи), на підставі яких автор обґрунтував цілий ряд положень, висновків і практичних рекомендацій. В цілому, використані в дисертаційній роботі методи дослідження адекватні до поставлених завдань. Наукові положення, що винесені автором на захист, ґрунтуються на результатах дослідження і аргументовані, висновки і практичні рекомендації послідовно відображають сформульовані завдання. Представлено аналіз отриманих автором результатів з даними вітчизняної і закордонної літератури. Опубліковані по темі дисертації роботи цілком відображають матеріал, приведений у розділах дисертації.

У роботі представлені дані про апробації дисертації на наукових з'їздах і конференціях, впровадження в практику установ охорони здоров'я.

Усе це підтверджує вірогідність положень, висновків і практичних рекомендацій, що випливають з дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

У дослідженні розширені уявлення про структурно-функціональні зміни серця від нормотонії до артеріальної гіпертензії і розроблені формули розрахунку індивідуальних значень індексу маси міокарда лівого шлуночка відповідно рівню АТ (коефіцієнт адекватності маси міокарда лівого шлуночка). Встановлено вікові особливості ремоделювання серця при ГХ. Визначено прогностичну роль коефіцієнта адекватності маси міокарда лівого шлуночка у хворих на ГХ щодо інфаркту міокарда.

З'ясовано місце і гендерні особливості кількісного ЕКГ-критерію індексу маси міокарда лівого шлуночка (iММЛШ) за алгоритмом Rautaharju в діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка та при динамічному спостереженні.

Розроблено спосіб визначення жорсткості судин за допомогою «індексу віку судин», який спрощує інтерпретацію даних апplanationної тонометрії периферичних артерій і покращує діагностику гіпертонічної хвороби.

На підставі проведеного дискримінантного аналізу виділені найбільш вагомі фактори 5-річного прогнозу хворих на ГХ. Встановлено суттєвий вплив гіпертрофії лівого шлуночка на ризик виникнення інфаркту міокарда. Доказано, що лише досягнення цільових значень АТ дозволяє знизити ймовірність мозкового інсульту.

Встановлено особливості успадкування гіпертонічної хвороби популяції Подільського регіону України

Уперше продемонстроване значення самооцінки хворим власного АТ для прогнозування маси міокарда лівого шлуночка. Це дозволяє індивідуалізувати антигіпертензивну терапію і підвищити ефективність лікування у мешканців Поділля.

Оцінено показники центральної гемодинаміки, структурно-функціонального стану міокарда з урахуванням генотипу по поліморфізму A1166C гену AGTR1 у нормотензивних осіб та хворих на ГХ.

Проведено аналіз взаємозв'язку показників центральної гемодинаміки із параметрами структурно-функціонального стану серця залежно від генотипу обраного гену та ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ мешканців Поділля.

Розроблено схему чутливості генотипу гену AGTR1 (A1166C) до груп антигіпертензивних препаратів, а саме інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II в терапії хворих на ГХ із наступною фармакогенетично детермінованою корекцією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дане дисертаційне дослідження є фрагментом наукової роботи кафедри

внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь у формуванні фенотипу хвороби» (номер державної реєстрації – № 0116U005376).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 21 статтю: 6 статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних, та 15 – у виданнях, рекомендованих МОН України, 5 тез доповідей вітчизняних науково-практичних конференцій. Автором отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір (комп'ютерну програму), 3 державні патенти на корисну модель та 3 свідоцтва про рацпропозицію. Результати роботи представлені у 5 тезах доповідей науково-практичних конференцій.

Розроблені автором теоретичні положення є підставою для **практичного застосування результатів** дослідження.

З метою прогнозування тяжкості перебігу ГХ за ураженням органівмішеної і змін показників центральної геодинаміки і ефективності лікування автором запропоновано виділяти групи ризику за показником неадекватності маси лівого шлуночка значенням артеріального тиску та алельним станом аналізованого гену, що дозволяє попередити розвиток ускладнень та появу нових серцево-судинних подій, а також оптимізувати терапію у хворих на ГХ мешканців Поділля.

З метою покращання діагностики ГХ автором запропоновано спосіб визначення жорсткості судин за допомогою «індексу віку судин», а також розроблені рекомендації щодо використання ЕКГ-методу Rautaharju, як для кількісного визначення маси міокарда лівого шлуночка, так і в процесі лікування хворих на ГХ.

В роботі встановлено, що при призначенні лікування хворим на ГХ, а саме препаратів інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, слід враховувати алельний стан гену AGTR1 (A1166C)

Основні результати проведеного Лозинським С.Е. дослідження впроваджено в практику роботи консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Військово-медичного центру Центрального Регіону, м. Вінниця, КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради, Закарпатського обласного кардіологічного диспансеру, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, Центрального військового клінічного санаторію «Хмільник», кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Оцінка змісту дисертації.

Дана дисертаційна робота є рукописом, побудованим згідно вимог Державного стандарту, обсягом 262 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 62 таблицями та 29 рисунками. Дисертація складається зі вступу, розділів огляду літератури, характеристики контингентів обстежених та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список літератури складається із 236 використаних джерел, з них 29 кирилицею та 207 латиницею.

Вступ є структурованим згідно чинних вимог, конкретно сформульовані актуальність, мета і завдання дослідження, об'єкт та предмет наукового пошуку, наукова новизна та практична значущість і інші підрозділи вступу. Зауваження до вступу відсутні.

Огляд літератури представляє сучасні погляди на проблеми, що вивчає дисертант, а саме: зміни акцентів у визначенні ролі гіпертрофії лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії та причини її появи, генетичної основи ГХ, особливостей її успадкування. У фокусі уваги, також знаходяться питання фармакології та фармакогенетики гіпертонічної хвороби.

Другий розділ висвітлює дизайн роботи, характеризує групи обстежених та методи дослідження. Згідно наведеної інформації, на першому етапі

дослідження вивчення вікових тенденцій геометрії лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу проводилось у так званому «поперечному» дизайні, а на другому етапі воно мало проспективний та ретроспективний характер. Слід відмітити доволі складний дизайн, та невелику чисельність окремих груп та екзаменаційної вибірки, що ймовірно, є взаємозв'язаними речами.

Третій розділ, в основному, присвячений аналізу вікових змін геометрії серця у хворих на ГХ та осіб із нормальним АТ а також методам прогнозування адекватної маси міокарда лівого шлуночка. Варто відмітити, що висновки про вікові особливості були зроблені на основі порівняння вікових підгруп у «поперечному» дизайні, що дещо знижує цінність зроблених висновків, оскільки виявлені між віковими підгрупами відмінності могли бути пов'язані не тільки із віком, а й з іншими причинами. Тим не менше, припущення про генетично зумовлений та сталий характер геометрії серця може претендувати на певну наукову новизну.

Автору вдалося показати, що добуток КДР \times САТ має доволі сильний зв'язок із масою міокарда лівого шлуночка. Спроби покращити прогностичну здатність цієї кореляції реалізовувались, головним чином, за допомогою різних методів вимірювання АТ таких, як добовий моніторинг, самостійне вимірювання АТ, апланаційна тонометрія, що, врешті, дозволило за допомогою показника діурнарного індексу вдосконалити первинне рівняння.

Другому етапу роботи присвячений розділ ІУ, в якому представлено дані ретроспективного аналізу перебігу та ефективності вторинної профілактики ГХ, а також наявності взаємозв'язку між наявністю гіпертрофії лівого шлуночка та кількістю серцево-судинних подій у мешканців Поділля в реальних умовах при тривалому спостереженні. Автором показано, що половини пацієнтів з АГ страдали ожирінням, переважна більшість мають супутні захворювання (ІХС, цукровий діабет II типу, патологію шлунково-кишкового тракту та ін.), біля 75 % пацієнтів - обтяжений анамнез щодо АГ серед родичів першого ступеня споріднення. Показано, що цільовий рівень АТ було до-

сягнуто лише у 15 % хворих, в решті пацієнтів антигіпертензивна терапія не ефективно, або недостатньо ефективно, що в цілому не відрізняється від показників по Україні. Цікаво, що чверть пацієнтів з АГ не бажають лікуватися. Здобувачем доведено, що високий ступінь зв'язку між самооцінкою АТ пацієнтами та структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка, що підтвердило високу значущість такого методу оцінки АТ при лікуванні хворих на ГХ.

За даними дискримінантного аналізу виділені найбільш вагомі фактори 5-річного прогнозу щодо виникнення серцево-судинних подій. Продемонстровано, що у хворих на ГХ наявність гіпертрофії лівого шлуночка підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда в 4,2 рази ($\chi^2=7,12$; $p=0,008$), а досягнення цільових значень АТ дозволяє знизити ймовірність мозкового інсульту у 4,1 рази ($\chi^2=3,80$; $p=0,05$). Автором підкреслено, що неадекватність маси лівого шлуночка рівню АТ, згідно запропонованого автором методу, у хворих на ГХ збільшує ризик інфаркту міокарда у 5,2 рази ($p=0,02$) та мозкового інсульту у 2,1 рази ($p=0,05$). Причому, найбільший ризик розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів із нормальною, але неадекватною рівню АТ масою лівого шлуночка (більше у 5,7 разів, $p=0,004$). Встановлено, що достовірний вплив на виникнення фібриляції передсердь був лише вік.

Розділ У присвячений аналізу частоти гаплотипів поліморфізму гену AGTR1 (A1166C) у структурі нормотензивних осіб та хворих на ГХ мешканців Подільського регіону України, а також прогностичної цінності щодо ураження органів-мішеней, а саме структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка залежно від генотипу по поліморфізму A1166C гену AGTR1 з виокремленням групи ризику. Встановлено, що поліморфізм A1166C гену AGTR1 має зв'язок з розвитком та поширеністю АГ, ступенем підвищення АТ та гіпертрофією лівого шлуночка. Автором запропонований коефіцієнт адекватності маси міокарда лівого шлуночка та визначений його взаємозв'язок з генотипом по поліморфізму A1166C гену AGTR1 (A1166C) у хворих на ГХ. Завдяки аналізу довгострокової антигіпертензивної терапії на показники

АТ та структурно-функціональний стан серця залежно від генотипу по поліморфізму А1166С гену АGTR1 (А1166С) показано, що при рівних можливостях антигіпертензивної терапії регрес маси міокарда лівого шлуночка більш виразний у носіїв алелі С.

У шостому розділі представлені результати проспективного когортного дослідження оцінки терапевтичної ефективності інгібітору АПФ раміприлу та антагоністу АТР₁ олмесартану у хворих на ГХ. За даними багатофакторного аналізу і клініко-інструментальних показників автором продемонстровано, що антигіпертензивна дія і вплив на регрес індексу маси міокарду лівого шлуночка при лікуванні антагоністом АТ₁-ангіотензинових рецепторів олмесартаном або інгібітором АПФ раміприлом протягом 1 року залежали від генотипу гену АGTR1 (А1166С). Так, при наявності алелі С більш виражене зниження периферичного АТ та центрального аортального тиску, поряд з більшим регресом ММЛШ спостерігалось на фоні терапії олмесартаном, тоді як при генотипі АА – при лікуванні раміприлом.

Продемонстровано можливість використання ЕКГ-контролю для оцінки динаміки маси міокарда лівого шлуночка за методом Rautaharju на фоні проведення терапії.

Аналіз і узагальнення отриманих результатів розміщені на 30 сторінках тексту.

Висновки відповідають поставленим завданням, виглядають добре обґрунтованими і супроводжуються доволі конкретними практичними рекомендаціями, які можуть бути впроваджені у реальну медичну практику.

Автореферат даної дисертації є повністю відповідним до її змісту.

Вважаю, що дане дисертаційне дослідження має крім наукового медичного відчутне соціальне значення, оскільки розглядає питання оптимізації діагностичних підходів у хворих на ГХ і тактики ведення пацієнтів з цією патологією.

При розгляді дисертаційної роботи виникли наступні зауваження:

ЗАУВАЖЕННЯ

1. У розділі 3 йдеться про відмінності вікової динаміки між хворими на ГХ та пацієнтами із нормальним АТ, однак вікові підгрупи не зв'язані.

2. Автор позиціонує регрес гіпертрофії як позитивне явище. Втім, якщо концентрична модель зміниться на нормальну із зростанням ММЛШ, то така ситуація може трактуватися неоднозначно.

3. У дисертації припущено деякі стилістичні та граматичні помилки.

4. При застосуванні скорочень слід використовувати загальноприйняті форми, наприклад, замість скорочення в назві гену «АТР₁» загальноприйняте кодування - AGTR1 (A1166C), автор використовує такі терміни, як «гіпертензивні обстежені», «гіпертензивні особи» та ін.

5. В списку джерел літератури є посилання давністю більше ніж 10 років.

В порядку дискусії хотілося б почути відповідь на такі **питання**:

1. В роботі стверджується, що «індекс віку судин, згідно отриманих даних, має високу інформативність та є більш зручним для практичного використання, ніж існуючі параметри». На чому базується таке твердження?

2. Чи можна висновки про більшу ефективність антагоністів рецепторів ангіотензину II у хворих з алелем С екстраполювати на іншу популяцію?

3. Чим можна пояснити причини відсутності регресу гіпертрофії лівого шлуночка при тривалому лікуванні?

4. Який метод вимірювання АТ серед тих, що використовувався Вами в роботі, можна вважати оптимальним?

5. Що в більшій мірі обтяжує прогноз хворих на ГХ: неадекватність маси міокарда лівого шлуночка, чи наявність С-алеля гена AGTR1?

Виявлені недоліки не мають принципового характеру і представлена дисертація Лозинського Сергія Едуардовича має певну цінність як для медичної науки, так і практики охорони здоров'я.

ВИСНОВОК:

Дисертація 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 такою, що містить нові наукові результати, що вирішують нагальну проблему кардіології: удосконалення прогнозу та оптимізації лікування хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Подільського регіону України, використовуючи особливості успадкування гіпертонічної хвороби, та поліморфізму гену AGTR1 (A1166C) AGTR1, а також нові підходи до інтерпретації таких методів дослідження, як ехокардіографія, ЕКГ, апланаційна тонометрія та добовий моніторинг АТ.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та № 656 від 19.08.2015 р., 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.

В.о. зав. кафедри клінічної фармакології
та внутрішньої медицини
Харківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор


І.І. Князькова Г.М.