

## ВІДГУК

доктора медичних наук Рудика Юрія Степановича на докторську дисертацію Лозинського Сергія Едуардовича «Прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця, з урахуванням спадкового поліморфізму гену рецепторів ангіотензину першого типу», що подається до офіційного захисту 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) за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія.

### Актуальність теми

У сучасній структурі серцево-судинної захворюваності артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з провідних місць у всьому світі серед усіх прошарків населення, незалежно від соціального, інтелектуального, економічного та інших статусів. Епідемічні темпи зростання кількості хворих, труднощі ранньої діагностики, важкість вибору ефективної та безпечної антигіпертензивної терапії обумовлюють підвищену увагу та інтерес науковців та лікарів практичної медицини до проблеми АГ.

Успіх у лікуванні і профілактиці гіпертонічної хвороби (ГХ) нерозривно пов'язаний з уточненням механізмів виникнення і прогресування цього страждання, трудність ідентифікації яких пов'язана з його поліетіологічністю. Одним з добре відомих механізмів регуляції АГ є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), у функціонування якої значний внесок робить ген рецептора ангіотензину II типу 1 (АТР1). Тому прогнозування перебігу та ефективності лікування ГХ з урахуванням структури цього гена є актуальним. До теперішнього часу існують суперечності щодо можливої ролі поліморфізму цього гена у виникненні ГХ та формуванні окремих її проявів, у т.ч. так званого «гіпертензивного серця» (ГС). Розробка відносно нової концепції гіпертензивного серця, яка інтегрує в собі, окрім загальновідомих гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), зміни судин серця, у т.ч. мікроциркуляторного русла, та фіброз, стала одним з пріоритетів сучасної кардіології. Враховуючи існуючі докази генетичного контролю АТ та асоційованих з ним патологічних процесів у серці, вирішення цієї проблеми буде полягати в площині вивчення взаємозв'язків

контролюючих генів та продуктів реалізації генетичної програми на рівні органів та систем людського організму.

Враховуючи вище сказане, тему дисертації, що присвячена прогнозуванню перебігу та ефективності лікування ГХ з урахуванням спадкового поліморфізму гену рецепторів ангіотензину 1-го типу та вивчення механізмів розвитку гіпертензивного серця можна вважати актуальною та такою, що має як наукове, так і практичне значення.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є частиною наукової роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Використання генетичних та нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань», № держреєстрації 0116U005376.

Дисертант є співвиконавцем даної теми.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Дисертантом пропонується нове вирішення проблеми підвищення ефективності діагностики та лікування ГХ шляхом розробки концепції ГС на підставі вивчення даних клінічного перебігу захворювання, даних інструментального обстеження серцево-судинної системи, а також визначення поліморфізму гену АТР1. Вперше встановлена залежність між добутком КДРхСАТ та ІММЛШ, на основі чого розроблена формула розрахунку індивідуальних значень ІММЛШ, адекватних існуючому рівню АТ (адекватного ІММЛШ) та встановлене прогностичне значення показника адекватного ІММЛШ для виникнення інфаркту міокарда у хворих на ГХ. Показана можливість використання для діагностики ГЛШ кількісного ЕКГ- критерію Rautaharju, інформативність якого у жінок аналогічна даним ехокардіографічного дослідження, що дозволяє використовувати ЕКГ для тривалого динамічного спостереження за пацієнтами з гіпертензивним серцем. Встановлено, що ГЛШ у хворих на ГХ мешканців Поділля асоціюється з 4-кратним підвищенням ризику інфаркту міокарда впродовж 5 років. Отримані дані щодо ролі поліморфізму АТР1 у формуванні АГ та ГЛШ при ГХ. Показано, що присутність алелю С асоціюється з більшими значеннями САТ, ДАТ та ІММЛШ. Виявлені відмінності антигіпертензивного та

антиремоделювального ефектів інгібітору АПФ раміприлу та антагоніста АТР1 олмесартану, пов'язані з поліморфізмом АТР1 у хворих на ГХ.

### **Практичне значення отриманих результатів**

На підставі виявленої асоціації між АТ 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 та рекомендації по диференційованому використанню інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину в залежності від поліморфної будови гена АТР1.

### **Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота виконана на досить високому методичному рівні з обстеженням достатньої для отримання статистично достовірних результатів кількості хворих та осіб контрольної групи. Достовірність даних, які були одержані в результаті роботи, висновки, що узагальнені в дисертації, ґрунтуються на комплексному клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні з використанням сучасних методів. Вірогідність результатів підтверджена обробкою отриманих даних з використанням методів математичної статистики за допомогою пакета сучасних комп'ютерних програм, що дозволяє вважати результати роботи обґрунтованими та вірогідними.

### **Структура та обсяг дисертації**

Робота викладена українською мовою, структура й оформлення дисертації відповідають сучасним вимогам, які стосуються дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора медичних

наук. Дисертація викладена на 273 сторінках машинописного тексту, з яких 243 сторінки - основний зміст роботи. До складу дисертації входять вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, який містить 245 посилань, із них 39 - кирилицею і 206 - латиною. Робота ілюстрована таблицями та малюнками.

У вступі відображена актуальність проблеми, що вивчається, дана характеристика об'єкту, предмету та методів дослідження. Мета сформульована досить чітко, виконання переліку поставлених завдань сприяє її досягненню.

Матеріали дисертаційного дослідження широко представлені на форумах різного рівня в Україні. Є 3 авторських свідоцтва.

Огляд літератури складається з декількох підрозділів. Наведено сучасні уявлення про суть гіпертензивного серця, механізми його формування. Підкреслюється, що ГЛШ може виникати не тільки внаслідок АГ, а й одночасно з нею або навіть передувати їй, що дає підставу вважати, що ГЛШ є не просто наслідком АГ, а самостійним проявом захворювання, що має свою генетичну основу. Детально висвітлено роль генетичних факторів у розвитку АГ і в формуванні ГС. Відзначено суперечливість даних літератури про асоціацію генотипу СС з великим ризиком серцево-судинних подій, що може бути пов'язано з регіональними особливостями генома в цілому.

Проведено оцінку можливості використання визначення центральної пульсової хвилі за допомогою апланаційної тонометрії як методу стратифікації ризику у хворих на ГХ. Відзначено можливість зв'язку ШРПХ і поліморфізму гена АТР1. Наведено літературні дані, у тому числі результати мета-аналізів, про основні тенденції сучасної фармакотерапії ГХ з урахуванням можливості попередження розвитку ГС. Цікавим є факт відсутності прямої залежності між гіпотензивним ефектом терапії і регресом ГЛШ, що вимагає подальших досліджень.

У підрозділі про роль спадкового анамнезу в діагностиці ГХ відзначена значимість «материнської гіпертензії», можливо пов'язаної з мутаціями мітохондріальної ДНК, хоча в деяких дослідженнях підкреслюється роль наслідування АГ по лінії батька.

Розділ 2 присвячений характеристиці контингентів обстежених і

методів дослідження. Звертає увагу великий обсяг дослідження (понад 800 осіб, у т.ч. 630 хворих з ГХ і решта - група контролю). Вказано дизайн дослідження, наведена його етапність: діагностика, лікування, перевірка на екзменаційній вибірці раніше отриманих висновків і гіпотез.

Дослідження завершувалося перевіркою висунутої гіпотези про вплив поліморфної будови гена АТР1 на ефективність використання інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину. Використаний спосіб простої математичної обробки, запропонованої автором, дозволяє зменшити ймовірність помилки «тест-ретест».

У тексті розділу багато даних з літературних джерел, за рахунок скорочення яких можна було б зменшити розміри розділу.

Розділ 3 присвячений оцінці стану серцево-судинної системи у хворих на ГХ мешканців Поділля. Відомо, що крім гемодинамічного навантаження, викликаного підвищеним артеріальним тиском, існують інші фактори, які можуть або сприяти, або протидіяти формуванню гіпертрофії міокарда та інших проявів ГС. За даними ряду авторів, механізми розвитку старечих та гіпертензивних змін серця у значній мірі подібні. При порівнянні результатів обстеження у різних вікових підгрупах групи контролю та основної групи відмінності були несуттєві, за виключенням підвищення САТ в осіб віком понад 64 роки, що може вказувати на формування атеросклеротичних змін в аорті. У гіпертензивних осіб відмічено збільшення середньої маси тіла і зменшення рівня ДАТ зі збільшенням віку.

Вивчення результатів ЕхоКГ обстеження не виявило відмінностей у структурно-функціональних показниках різних вікових підгруп як в групі контролю, так і в основній групі, при наявності достовірних відмінностей в основній і в контрольній групах в цілому. У хворих на ГХ та представників групи контролю зі збільшенням віку відмічено посилення діастолічних порушень, яке було більш виразним у хворих на ГХ.

Досить цікавим є запропонована дисертантом розробка методу прогнозування адекватної маси лівого шлуночка на основі значень КДР та систолічного АТ, більш зручного у практичному використанні, ніж існуючий аналог. Показано, що апланаційна тонометрія є доволі перспективним методом з огляду на можливість ранньої діагностики АГ в осіб молодого віку та відмічено кращу асоціацію гіпертрофії лівого

шлуночка з підвищеним центральним АТ у порівнянні з офісним. Запропонований автором критерій «індексу віку судин» дозволяє спростити оцінку даних апланаційної тонометрії у клінічній практиці. Досліджено можливості використання у мешканців Поділля ЕКГ-діагностики гіпертрофії лівого шлуночка за формулами Rautaharju, переважно у жінок.

Оцінка даних, отриманих дослідником, ґрунтується на результатах детального їх аналізу з використанням сучасних статистичних методів.

Розділ 4 присвячений прогнозуванню перебігу та ефективності лікування ГХ. Проаналізовано вельми невтішні результати АГТ мешканців Подільського регіону, показано зменшення ролі такого фактору ризику як спадковість по мірі збільшення віку хворих. Проведено зіставлення результатів самооцінки АТ, його офісного вимірювання і ДМАТ. Показаний високий асоціативний зв'язок величини АТ, отриманої при самооцінці, зі змінами структурних показників міокарда, у тому числі і ММЛШ.

Цікавою є постановка питання про вплив неадекватної АГТ на ГЛШ і на можливість її регресу. Для вирішення цього питання дисертантом були систематизовані результати послідовних УЗД обстежень серця, проведених 132 хворим на ГХ мешканцям Подільського регіону. Використовувалась методика мінімізації помилки за допомогою математичного перетворення даних, у результаті чого отримували середні значення середньорічних зсувів показників, зокрема, ММЛШ, характерних для даного пацієнта. Був проведений порівняльний аналіз зсувів МЛШ окремо у групі з ефективним лікуванням, яка налічувала 20 осіб, та з неефективним лікуванням, чисельністю 56 осіб. У пацієнтів з адекватною АГТ було виявлено позитивні зрушення у стані діастолічної функції, суттєвих відмінностей в динаміці ММЛШ не спостерігалось.

В деякій мірі суб'єктивне трактування поняття гіпертонічного (гіпертензивного) кризу, що, можливо, пояснює їх значну частоту в даному дослідженні. Оригінальним є уточнення критеріїв негативної самооцінки стану пацієнтів, серед яких суттєва роль надається задишці і гіпертензивним кризам, і виявлення прогностичних факторів, що сприяють розвитку таких несприятливих подій як ГПМК, ІМ, ФП.

Встановлене додаткове прогностичне значення показника адекватності ІММЛШ по відношенню до розвитку ІМ, особливо в

категорії хворих на АГ без ознак ГЛШ - неадекватний ІММЛШ суттєво збільшував ризик інфаркту міокарда (майже у 5 разів), але недостовірно впливав на виникнення інсульту чи фібриляції передсердь. Дисертанту не вдалося виявити вплив обтяженої спадковості на перебіг ГХ. Водночас, ризик неадекватності ІММЛШ в осіб з обтяженою спадковістю був вищим.

В розділі 5 висвітлена роль генетичних факторів у формуванні фенотипу ГХ та ефективності її лікування. Початок розділу - це повторення даних огляду літератури. Для встановлення розповсюдженості окремих варіантів А1166С поліморфізму гена АТР1 у нормотензивних та гіпертензивних осіб Подільського регіону та виявлення можливих асоціацій поліморфізму зі структурно-функціональними змінами серцево-судинної системи були проаналізовані дані 418 нормотензивних та гіпертензивних осіб. Дисертант показав, що існує асоціація між АГ та поліморфізмом А1166С. Встановлено, що серед нормотензивних осіб переважає генотип АА, у той час як серед гіпертензивних - АС. Розповсюдженість СС генотипу у гіпертензивних пацієнтів втричі вища, ніж серед нормотензивних. Виявлено наявність асоціації між ІММЛШ та генотипом АТР1, що дозволяє вважати ген АТР1 одним з відповідальних не тільки за рівень АТ, але й за структурні параметри міокарда.

Дисертант показав, що досягнення адекватного контролю АТ асоціювалось з достовірним регресом МЛШ. Паралельна оцінка ефективності терапії іАПФ і блокаторами АРА в залежності від генотипу привела до висновку про доцільність диференціації терапії, оскільки пацієнти з присутністю алеля С краще відповідали на лікування АРА, а пацієнти, у яких був відсутній ген С, краще реагували на лікування ІАПФ. Отримано цікаві дані про те, що присутність алеля С сприяє більш вираженому регресу ГЛШ. Тобто власники С алелю з точки зору антигіпертензивного та антиремоделюючого ефекту краще реагують на АРА, а носії А алелі - на іАПФ.

Більш детальний порівняльний аналіз ефективності антигіпертензивної терапії з використанням ІАПФ раміприлу та АРА олмесартану, проведений у розділі 6. Дисертантом використано досить інформативний підхід - співставлення ефективності лікування в двох експериментальних групах відповідно і всупереч гіпотезі впливу будови поліморфного гену А1166С на диференційований підхід до лікування.

Приведено алгоритм корекції антигіпертензивної терапії. Паралельно проводилися оцінка можливості використання ЕКГ-методу Rautaharju як способу динамічного спостереження за змінами маси міокарда лівого шлуночка. Отримані результати дозволили стверджувати, що поліморфність гену A1166C може розглядатись як один з предикторів ефективності антигіпертензивної терапії, причому для ДАТ він виступає як самостійний предиктор, для САТ — як один з компонентів комбінованого фактору. Зокрема, при лікуванні ІАПФ АТ краще знижується у власників генотипу АА, а при лікуванні АРА - у власників генотипів АС чи СС.

Навряд чи потрібно було повторювати вже наведені вище критерії ефективності лікування.

Аналізу й узагальненню результатів дослідження присвячений розділ 7.

У розділі наведено обґрунтування матеріалу і методики дослідження, проаналізовані отримані дані в зіставленні з даними літератури, показана доцільність використання в роботі запропонованих або вдосконалених автором додаткових критеріїв (показник САДхКДР, критерій адекватності ММЛШ), відзначена роль самооцінки АТ і встановлено асоціативний зв'язок між цими показниками і критеріями ремоделювання серця. Виділені найбільш значущі показники ДМАТ для прогнозування адекватної маси ЛШ, показана значимість апланаційної тонометрії для оцінки вікових особливостей перебігу АГ, проведена оцінка ефективності лікування.

Висновки впливають із сутності дослідження, однак потребують певної корекції. Надто об'ємний і тому потребує скорочення і корекції узагальнюючий висновок. Недостатньо інформативний висновок 3. Невдалий стилістично висновок 4. Доцільним було б об'єднання висновків 4 і 5, 8 і 9.

### **Недоліки дисертації по змісту й оформленню**

До недоліків роботи можна віднести недостатньо конкретне визначення завдань дослідження та його новизни, деякі невідповідності тексту і даних в окремих таблицях, нечіткість визначення предмета дослідження. Дисертантом багато уваги надається статистичній обробці матеріалу і менше - клінічній інтерпретації даних. Висновки потребують



корекції і приведення їх до відповідності з завданнями дослідження.

Відмічені недоліки не мають принципового значення і не зменшують цінності дослідження.

В процесі ознайомлення з роботою виникли наступні питання:

1. Чи впливають показники ММЛШ на виникнення несприятливих серцево-судинних подій при тривалому спостереженні за хворими на ГХ?

2. Чи існують відмінності в факторах, що визначають розвиток ГЛШ, крім АГ, у нормо- і гіпертензивних пацієнтів?

3. Що важливіше для прогнозу у хворих на ГХ: зниження артеріального тиску чи регрес ГЛШ?

### **Висновок**

Дисертаційна робота, що представляється на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11 - кардіологія є завершеною науково-дослідною працею, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми - покращення прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Подільського регіону України шляхом подальшого розвитку концепції гіпертензивного серця. Для цього були використані дослідження спадковості, поліморфних варіантів гена АТР1, показників ехокардіографії, офісного артеріального тиску, добового моніторування артеріального тиску, апіанаційної тонометрії і розроблені диференційовані підходи до застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та блокаторів ангіотензинових рецепторів з урахуванням відмінностей їх впливу на пацієнтів з поліморфними варіантами гена АТР1.

За актуальністю, науковою новизною та практичному значенню дисертаційна робота «Прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця, з урахуванням спадкового поліморфізму гену рецепторів ангіотензину першого типу», відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 та від 19 серпня 2015 року №656, щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора

медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11- кардіологія.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу клінічної фармакології  
і фармакогенетики неінфекційних  
захворювань ДУ «Національний  
інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН  
України», доктор медичних наук

Рудик Ю.С.

*Рудик*

Відділ  
Кадрів  
№04528465

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

ВІРНО

Посада *ст. ісп. з кар'єр*

Підпис *Ю.С. Рудик*

*10* *01* 20 *рр.*