

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Гарницької Анни Володимирівни

на дисертаційну роботу

Соколової Анастасії Максимівни на тему: *«Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку»*,

що представлена для публічного захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.613.278 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Ступінь актуальності обраної теми.

Цукровий діабет є одним із провідних хронічних захворювань сучасності та належить до ключових чинників формування серцево-судинної патології, зокрема серцевої недостатності. У пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну ризик розвитку серцевої недостатності є суттєво вищим, причому діабет розглядається як незалежний патогенетичний фактор, що сприяє розвитку діабетичної кардіоміопатії, ремоделюванню міокарда та прогресуючому зниженню його функціональних резервів. Наявність цукрового діабету асоціюється з більш раннім виникненням серцевої недостатності, її швидшим прогресуванням, більш високою частотою госпіталізацій та несприятливим прогнозом.

Важливу роль у розвитку серцевої недостатності при цукровому діабеті відіграють метаболічні та імунозапальні механізми, включаючи хронічну гіперглікемію, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, активацію профібротичних факторів і цитокін-опосередковане ремоделювання міокарда. Однак клінічне значення імунозапальних маркерів, їх взаємозв'язок із функціональним станом серця та можливості використання для ранньої діагностики і стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу залишаються недостатньо визначеними.

У зв'язку з цим, дисертаційне дослідження, присвячене вивченню клініко-імунологічних особливостей розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом, є своєчасним, науково обґрунтованим і має важливе значення для клінічної ендокринології, оскільки спрямоване на поглиблення розуміння кардіометаболічних взаємозв'язків, удосконалення ранньої діагностики та оптимізацію ведення пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційне дослідження виконано в межах науково-дослідних тем ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка НАМН

України» «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з цукровим діабетом I та 2 типу в постковідному періоді» № 0122U000418 (2022-2024 рр) та «Вивчити основні фактори ризику та клініко-патогенетичні особливості серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом, сформувавши алгоритм профілактики, діагностики, лікування різних фенотипів серцевої недостатності у осіб з цукровим діабетом» № 0125U001275 (2025-2027 рр).

Вибір теми дисертаційної роботи та її завдань обґрунтовані ретельним аналізом існуючих сучасних вітчизняних та закордонних наукових публікацій. Тема та завдання досліджень є актуальними для медицини. Під час проведення роботи були застосовані загальноновизнані, сучасні та апробовані методи досліджень. Математична обробка отриманих результатів є досконалою і проведеною в ліцензійному статистичному пакеті. Узагальнення та аналіз отриманих результатів виконані на належному рівні і стали підґрунтям формулювання висновків дисертації, які відповідають поставленим завданням дослідження та наданих практичних рекомендацій. Загалом вважаю, що дисертація та опубліковані впродовж її виконання наукові роботи в фахових наукових виданнях є актуальними особливо у клінічній практиці.

Дотримання здобувачкою принципів академічної доброчесності підтверджено результатами експертної оцінки дисертаційної роботи та перевірки тексту із використанням спеціалізованої програми StrikePlagiarism (рівень оригінальності тексту становить 93%). Це свідчить про належний науковий рівень дисертації та достовірність представлених у ній наукових положень і висновків.

Основні результати дисертаційного дослідження відображені у 14 наукових публікаціях, зокрема у 11 статтях, опублікованих у фахових наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, а також у 3 одноосібних публікаціях у матеріалах наукових з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій, серед яких 2 — міжнародні. Це підтверджує належну апробацію результатів дослідження та їх наукову і практичну значущість.

Наукова новизна дослідження полягає у комплексному аналізі особливостей розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом I та 2 типів з урахуванням клінічних, ехокардіографічних та імунозапальних показників. Встановлено, що при цукровому діабеті I типу переважає фенотип серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, тоді як при цукровому діабеті 2 типу спостерігається більша варіабельність порушень систолічної функції, що свідчить про різні патофізіологічні механізми ураження міокарда залежно від типу діабету.

- Встановлено статеві відмінності підвищення NT-proBNP (>125 пг/мл) у пацієнтів із цукровим діабетом: при ЦД I типу підвищення виявлялось у 100% випадків із переважанням жінок (19 проти 4 чоловіків), тоді як при ЦД 2 типу — у 81% пацієнтів без суттєвих гендерних відмінностей.
- Встановлено, що хронічна гіперглікемія асоціюється зі зниженням

систолічної функції міокарда, найбільш виражено при ЦД 1 типу (зворотний зв'язок HbA1c з ФВ ЛШ, $r=-0,292$), тоді як при ЦД 2 типу HbA1c достовірно корелював із тривалістю захворювання ($r=0,237$), що відображає кумулятивний вплив гіперглікемії.

- Встановлено, що імунозапальні механізми відіграють важливу роль у формуванні кардіометаболічних порушень при ЦД, при цьому у пацієнтів із ЦД 2 типу виявлено більш виражені цитокінові взаємозв'язки (асоціації OxLDL з IL-10 та IL-17A, IL-17A з віком і IL-4), тоді як при ЦД 1 типу ці зв'язки мали обмежений характер і залежали переважно від тривалості захворювання та метаболічних показників.
- встановлено взаємозв'язок імунозапальних і профібротичних маркерів (IL-17A, TGF- β 1) із показниками структурно-функціонального стану міокарда, що підтверджує їх роль у ремоделюванні серця та прогресуванні серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом.
- на основі багатофакторного аналізу створено прогностичну модель ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка включає клінічні та лабораторні показники і може бути використана для раннього виявлення пацієнтів високого ризику та оптимізації лікувальної тактики.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертанткою проведений глибокий патентно-інформаційний пошук, ретельно проаналізована наукова література за напрямком досліджень, які планувалися, що й дозволило визначити тему, мету та окремі завдання дисертаційного дослідження. Для виконання поставлених завдань використані сучасні високоінформативні методи досліджень. Вибірка для аналізу була достатня як якісно, так і кількісно. Усі дослідження проведені за наявності інформованої згоди досліджуваних осіб. Отримані результати зафіксовані в первинній документації, коректно статистично оброблені в ліцензованій програмі, досконало описані у розділах власних досліджень і ретельно узагальнені та проаналізовані. Усі основні положення та висновки повністю відповідають результатам дослідження, ґрунтуються на отриманих результатах та їх аналізі, є логічними.

Таким чином, достовірність та наукова обґрунтованість отриманих результатів дослідження, основних його положень, висновків та рекомендацій не викликають жодного сумніву.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Проведене дослідження поглиблює сучасні уявлення про механізми ураження міокарда при цукровому діабеті та підкреслює відмінності між ЦД 1 та 2 типів у формуванні серцевої недостатності. Встановлено, що як при ЦД 1, так і при ЦД 2 типу рівень NT-proBNP достовірно зворотно корелює з показниками ехокардіографії та асоціюється з підвищенням TGF- β 1 ($p =$

0,0013) і зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що підтверджує його роль як маркера ремоделювання міокарда незалежно від типу діабету.

Показано, що у пацієнтів із ЦД 1 типу погіршення систолічної функції більшою мірою пов'язане з хронічною гіперглікемією, тоді як при ЦД 2 типу зниження фракції викиду супроводжується комплексними метаболічними, кардіоренальними та імунозапальними порушеннями, зокрема підвищенням HbA1c, альбумінурії та IL-17A, що відображає мультифакторний характер ураження міокарда при цьому типі діабету. Виявлено тип-специфічні особливості імунозапальних взаємозв'язків, які свідчать про більш виражену імунозапальну активацію при ЦД 2 типу.

На основі отриманих результатів розроблено прогностичну модель ризику серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД 2 типу, яка має практичне значення для ранньої стратифікації кардіоваскулярного ризику та оптимізації ведення цієї категорії хворих. Отримані дані можуть бути використані у клінічній практиці та навчальному процесі для підвищення ефективності діагностики та профілактики серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом. Отримані результати також свідчать про значення медикаментозної цукрознижувальної терапії як чинника впливу на імунозапальний та атерогенний профіль у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеної COVID-19, що має практичне значення для зниження кардіометаболічного ризику в постковідному періоді.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 196 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, восьми розділів власних досліджень, узагальнення і аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 28 рисунками і 22 таблицями. Список використаних джерел літератури включає 150 наукових публікацій, що складає 18 сторінок. Матеріал викладено послідовно, з дотриманням наукового стилю, без суттєвих стилістичних чи редакційних неточностей. Оформлення відповідає встановленим вимогам, а структура роботи забезпечує логічність викладу та зручність сприйняття матеріалу.

В *анотації*, відповідно до існуючих вимог, державною та англійською мовами стисло надані основні результати дослідження, наведений список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

У *вступі* розглянуто актуальність теми дисертації, вказані зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, мета і завдання дослідження, його об'єкт і предмет, зазначені наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, вказані особистий внесок здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації, видані публікації та інформація щодо структури та обсягу дисертації.

У першому розділі "*Огляд літератури*" дисертантка, спираючись на дані джерел наукової літератури, обґрунтовує актуальність та перспективність обраної проблеми, відображає аналіз сучасних наукових публікацій, що

стосуються патофізіологічних механізмів розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом (роль гіперглікемії, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та активації нейрогуморальних систем у формуванні структурно-функціональних змін міокарда). Висвітлено особливості діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду та проаналізовано вплив сучасної цукрознижувальної терапії на серцево-судинний ризик. Розділ викладено логічно, на належному науковому рівні, із критичним узагальненням сучасних даних, що дозволяє обґрунтувати актуальність і доцільність проведення власного дослідження.

У другому розділі «*Матеріали та методи*» описані основні етапи виконання наукової роботи. Наведено етапи та методи дослідження, представлена клінічна характеристика обстежених пацієнтів. Розділ відображає умови та хід клінічних і лабораторних досліджень. Статистичні методи обробки даних представлені обґрунтовано та відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

У третьому розділі «*Клінічні та лабораторні особливості пацієнтів з ЦД і серцевою недостатністю*» представлено комплексну оцінку клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю. Проведено аналіз фракції викиду лівого шлуночка як основного показника стратифікації фенотипів серцевої недостатності та визначено діагностичне значення рівня NT-proBNP як маркера міокардіального стресу і ризику розвитку серцевої недостатності.

Четвертий розділ дисертації «*Кардіоренометаболічний профіль пацієнтів із цд 1-го та 2-го типу: клініко-лабораторна оцінка*» проведено зіставлення кардіометаболічних фенотипів і показників глікемічного контролю, зокрема HbA_{1c}, та визначено їх взаємозв'язок із функціональним станом серцево-судинної системи. Розділ містить результати кореляційного аналізу імунозапальних маркерів у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів. В обох групах встановлено зворотний зв'язок між рівнем NT-proBNP і показниками ехокардіографії, а також асоціації TGF- β 1 і Lp(a) з віком ($p < 0,05$), що підтверджує їх роль у ремоделюванні міокарда та формуванні кардіоваскулярного ризику. При цукровому діабеті 1 типу імунозапальні взаємозв'язки мали вибірковий характер і були пов'язані з тривалістю захворювання, ІМТ та альбумінурією ($p < 0,05$). Натомість при цукровому діабеті 2 типу встановлено більш виражений імунозапальний профіль із достовірними асоціаціями OxLDL, IL-17A, IL-10 та IL-4, що свідчить про активніший внесок запальних механізмів у формування кардіометаболічних ускладнень.

У п'ятому розділі «*Статистичний аналіз взаємозв'язків між біомаркерами та СН*» дисертанткою проведено комплексний аналіз клініко-лабораторних, ехокардіографічних та імунозапальних показників із акцентом на пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що зумовлено більшою варіабельністю рівня NT-proBNP у цій групі. Встановлено, що підвищений рівень NT-proBNP асоціюється зі зростанням рівня TGF- β 1 ($p = 0,0013$) та зниженням фракції викиду лівого шлуночка ($p = 0,0419$), що підтверджує зв'язок цього біомаркера з процесами фібротичного ремоделювання міокарда та порушенням його функціонального стану. Загалом розділ демонструє коректне застосування параметричних і

непараметричних методів статистики та підкріплює концепцію взаємозв'язку NT-proBNP із ремоделюванням міокарда (через TGF- β 1) і функціональними змінами серця у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Шостий розділ «Стратифікація пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу за фракцією викиду: мультипараметричний аналіз» наведено результати порівняльної оцінки клініко-лабораторних, ехокардіографічних та імунозапальних показників у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу залежно від стану систолічної функції лівого шлуночка. Проведена стратифікація хворих на групи зі зниженою, проміжною та збереженою фракцією викиду дозволила визначити особливості кардіометаболічних і запальних порушень у контексті діабетичного ураження серця. Встановлено, що при зниженій фракції викиду у пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігаються вищі рівні HbA_{1c} ($p = 0,024$), альбумінурії ($p = 0,0085$) та IL-17A ($p = 0,0002$), що підтверджує взаємозв'язок недостатнього глікемічного контролю, кардіоренальної дисфункції та імунозапальної активації з прогресуванням систолічної дисфункції міокарда при цукровому діабеті.

У сьомому розділі *«Моделювання ризику серцевої недостатності при цукровому діабеті 2 типу на основі клініко-лабораторних показників»* представлено результати моделювання ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу методом множинної логістичної регресії. Визначено незалежні предиктори (TGF- β 1, ІМТ, вік, прийом метформіну) та побудовано прогностичну модель із високою дискримінаційною здатністю (AUC = 0,829; $p = 0,0016$), доброю узгодженістю ($p = 0,7457$) і точністю 77,27%, що підтверджує її практичну цінність для індивідуальної стратифікації ризику та оптимізації ведення пацієнтів із ЦД 2 типу.

Восьмий розділ, який носить назву «COVID-19 і серцево-судинний ризик у пацієнтів з цукровим діабетом» демонструє важливість та клінічне значення цукрознижувальної терапії, оскільки застосування інгібіторів НЗКТГ-2 та метформіну асоціюється зі зниженням рівнів проатерогенних і прозапальних маркерів (oxLDL, IL-17A, Lp(a)) у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеного COVID-19. Розкриває патофізіологічні механізми підвищеного кардіоваскулярного ризику у постковідному періоді та обґрунтовує доцільність використання зазначених препаратів для зменшення імунозапальної активації та оптимізації кардіометаболічного прогнозу.

Дев'ятий розділ «Узагальнення та аналіз результатів дослідження» викладений на 10 сторінках. Дисертантка продемонструвала необхідний рівень науковця з володіння аналітичним мисленням – аналіз одержаного фактичного матеріалу, його узагальнення та співставлення з результатами інших авторів, які наведені у використаних джерелах наукової літератури проведені на високому рівні.

Висновки чітко та логічно завершують основну структуру дисертаційного дослідження, викладені у 7 пунктах та окреслюють всі завдання, відповідають меті й надають вичерпну картину проведеного дослідження. Висновки дисертації, відповідно до існуючих вимог є логічними, конкретними, відповідають отриманим результатам та поставленим завданням дослідження.

Всі отримані результати детально висвітлені в публікаціях дисертантки.

У цілому, дисертація є повністю завершеною кваліфікаційною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до подальшого впровадження й використання в навчальній, науково-практичній роботі кафедр профільних медичних закладів вищої освіти, науково-дослідними установами, під час написання наукових праць, монографій тощо. Отримані результати рекомендуються до урахування та використання в лікувально-діагностичних медичних закладах.

Зауваження і запитання.

Текст дисертації написаний науковою українською мовою згідно з чинних вимог, відповідає науковому рівню робіт даного типу, має логічну структуру та завершеність наукової думки, висновки ґрунтуються на достовірних результатах. Автор демонструє високий рівень володіння науковим стилем та чітко аргументує доцільність використання сучасних методів дослідження, аналізує отримані результати та робить висновки. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

В ході наукової дискусії цікаво було б почути відповіді на наступні питання:

- 1) Чим, на Вашу думку, можна пояснити виявлений у дослідженні достовірний зв'язок між рівнем альбумінурії та $1_p(a)$ у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, і чи може підвищення $1_p(a)$ розглядатися як маркер прогресування кардіоренальних уражень у цієї категорії хворих?
- 2) Чим, на Вашу думку, можна пояснити підвищення рівня IL-17A у пацієнтів із цукровим діабетом, зокрема за наявності серцевої дисфункції та в постковідному періоді?

Висновок

Дисертаційна робота Соколової Анастасії Максимівни на тему «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, яка в повному обсязі розкриває поставлені завдання. За актуальністю теми, методологією дослідження, достовірністю отриманих результатів, змістом, обґрунтованістю результатів, висновків і практичних рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Соколової Анастасії Максимівни «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку», повною мірою відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету

Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а дисертант – Соколова Анастасія Максимівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

К.мед.н, доцент кафедри терапії,

вік-асоційованих захворювань і діабетології

НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

Анна ГАРНИЦЬКА



А. Гарницька
Ученний секретар _____ 20 ____ р.
А. Гарницька