

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора **Жарінова Олега Йосиповича**, на дисертаційну роботу аспіранта **Соколової Анастасії Максимівни** на тему: «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку», яку подано до 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».

Актуальність теми дисертації

Серцева недостатність і цукровий діабет належать до найбільш актуальних проблем сучасної внутрішньої медицини, що обумовлено їх значною поширеністю, прогресуючим перебігом та суттєвим внеском у структуру серцево-судинної захворюваності і смертності. Доведено, що цукровий діабет не лише супроводжує серцево-судинну патологію, а є самостійним і незалежним фактором ризику виникнення серцевої недостатності. У пацієнтів із цукровим діабетом формування серцевої недостатності відбувається раніше, характеризується швидшим прогресуванням структурно-функціональних змін міокарда та асоціюється з гіршим прогнозом і вищими показниками госпіталізації та смертності порівняно з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну.

Сучасні дослідження свідчать про важливу роль імунозапальних механізмів у розвитку і прогресуванні серцевої недостатності при цукровому діабеті, включаючи дисбаланс цитокінової регуляції, активацію профібротичних процесів та ремоделювання міокарда. Водночас клінічне значення імунологічних змін, їх взаємозв'язок із клінічними та функціональними показниками серця, а також можливості їх використання для ранньої діагностики і прогнозування перебігу серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу залишаються недостатньо вивченими.

З огляду на це, дослідження клініко-імунологічних особливостей ймовірності розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом є актуальним, науково обґрунтованим і має важливе значення для поглиблення розуміння патогенезу захворювання, удосконалення ранньої діагностики та оптимізації ведення цієї категорії пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

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 1 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, сформулювати алгоритм профілактики, діагностики, лікування різних фенотипів серцевої недостатності у осіб з цукровим діабетом» № 0125U001275 (2025-2027 рр). Авторка є співвиконавцем вказаних тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації

Обґрунтованість і достовірність отриманих у дисертації наукових результатів забезпечується достатнім обсягом клінічного матеріалу, репрезентативністю вибірки та комплексним характером проведеного дослідження із застосуванням сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Використання адекватних і валідних методів статистичного аналізу дозволило коректно оцінити отримані результати, встановити значущість виявлених взаємозв'язків, сформулювати науково обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Дотримання здобувачем принципів академічної доброчесності підтверджено результатами експертної перевірки дисертаційної роботи та аналізу тексту із застосуванням спеціалізованих програмних засобів виявлення текстових запозичень, що засвідчило відсутність ознак академічного плагіату,

самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації наукових даних (рівень оригінальності тексту – 93%). Це дозволяє вважати наведені у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації достатньо обґрунтованими і достовірними.

Зміст дисертаційної роботи викладений у 14 публікаціях, зокрема в 11 статтях у наукових фахових журналах, що індексуються Scopus або Web of Science, 3 одноосібні роботи в збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, 2 з яких - іноземні.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна дослідження полягає у здійсненні комплексного клініко-інструментального та імунологічного аналізу особливостей формування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом, що дозволило встановити відмінності структурно-функціонального стану міокарда залежно від типу діабету та визначити домінування фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів із цукровим діабетом I типу поряд із більшою варіабельністю порушень систолічної функції лівого шлуночка при цукровому діабеті 2 типу.

У дослідженні:

доповнено сучасні уявлення про клініко-патофізіологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом шляхом встановлення взаємозв'язків між показниками структурно-функціонального стану міокарда, нейрогуморальною активацією та імунозапальними механізмами, що дозволило уточнити роль метаболічних та імунних чинників у формуванні серцевої дисфункції;

вперше встановлено асоціацію імунозапальних і профібротичних маркерів, зокрема IL-17A та TGF- β 1, із показниками структурно-функціонального стану міокарда, що дало змогу обґрунтувати їх участь у прогресуванні ремоделювання серця та розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом;

на основі багатофакторного статистичного аналізу розроблено

прогностичну модель ризику наявності серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка інтегрує клінічні та лабораторні показники і може бути використана для ранньої стратифікації кардіоваскулярного ризику та оптимізації клінічного ведення пацієнтів.

Значення результатів дослідження для науки та практики

Дисертаційне дослідження збагачує сучасні уявлення про механізми ураження міокарда у пацієнтів із цукровим діабетом та обґрунтовує підходи до її ранньої діагностики та стратифікації ризику. Виявлено достовірний зворотний зв'язок між NT-proBNP і показниками ехокардіографії, а також прямий зв'язок із рівнем TGF- β 1 та зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що підтверджує діагностичне значення цього маркера міокардіального ремоделювання при ЦД 1 та 2 типів. Показано, що у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ спостерігаються вищі рівні HbA1c, альбумінурії та IL-17A, що свідчить про взаємозв'язок глікемічної декомпенсації, кардіоренальної дисфункції та імунізапальної активації з прогресуванням серцевої недостатності. Встановлено тип-специфічні особливості імунізапальних асоціацій при ЦД 1 та 2 типів.

Запропоновано прогностичну модель ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка може використовуватися для ранньої стратифікації кардіоваскулярного ризику та оптимізації клінічного ведення пацієнтів.

Результати дослідження доцільно впровадити у навчальний процес профільних кафедр та використовувати у клінічній практиці лікувальних закладів.

Структура та зміст дисертації

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. Усі розділи написані грамотно, практично без стилістичних і редакційних огріхів, традиційно, стиль та оформлення роботи легко сприймається.

Анотація містить стислий опис основних результатів дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

Вступ роботи викладено на 8 сторінках. У ньому обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, новизну, практичне значення, визначено мету, 8 завдань дослідження, об'єкт, предмет, методи дослідження, особистий внесок здобувача, наведено перелік наукових конференцій з апробацією результатів наукової роботи.

У *першому розділі* наведено аналіз сучасних літературних даних щодо визначення та класифікації серцевої недостатності, а також патофізіологічних механізмів її розвитку у пацієнтів із цукровим діабетом. Детально розглянуто 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 виконання власного дослідження.

У *другому розділі* дисертації міститься інформація про дизайн дослідження, характеристику обстежених пацієнтів та опис використаних клінічних, лабораторних і інструментальних методів дослідження. Наведено обґрунтування застосованих статистичних методів аналізу отриманих результатів.

У *третьому розділі* наведено детальний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю. Представлено оцінку фракції викиду лівого шлуночка як ключового критерію стратифікації фенотипів серцевої недостатності та проаналізовано концентрацію натрійуретичного пептиду NT-proBNP як інтегрального маркера міокардіального стресу і ризику серцевої недостатності.

Висвітлено особливості ехокардіографічних параметрів залежно від рівня NT-proBNP, а також досліджено роль порушень функції нирок і

мікроальбумінурії як складової кардіо-ренального континууму. Проведено аналіз клініко-лабораторних показників залежно від ступеня альбумінурії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що дозволило уточнити взаємозв'язок між нирковою дисфункцією та розвитком серцевої недостатності.

Четвертий розділ дисертації містить результати аналізу кардіометаболічних характеристик пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу з урахуванням ймовірної наявності серцевої недостатності. Здійснено порівняльну оцінку кардіометаболічних фенотипів та показників вуглеводного обміну, зокрема рівня HbA_{1c}, у взаємозв'язку з функціональним станом серцево-судинної системи. Розділ містить результати кореляційного аналізу між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із різними типами цукрового діабету, що дозволило уточнити їх роль у формуванні кардіометаболічних порушень і розвитку серцевої недостатності. В обох групах встановлено статистично достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP і показниками ехокардіографії. Також в обох групах виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем TGF- β 1 і віком, а також позитивний зв'язок між рівнем Lp(a) і віком, що свідчить про роль цих показників у формуванні віковозалежного кардіоваскулярного ризику.

Водночас, лише у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 і тривалістю захворювання, між рівнем IL-4 та індексом маси тіла, а також позитивний зв'язок між Lp(a) і альбумінурією. Натомість, у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу встановлено ширший спектр асоціацій імунозапальних показників.

У *п'ятому розділі* авторкою проведено поглиблений міжгруповий аналіз асоціацій між рівнем NT-proBNP та клініко-лабораторними, ехокардіографічними й імунозапальними показниками, з фокусом на пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що обґрунтовано більшою варіабельністю NT-proBNP у цій когорті. Пацієнтів стратифіковано за порогом NT-proBNP 125 пг/мл. Встановлено, що підвищений рівень NT-proBNP асоціюється зі зростанням рівня TGF- β 1 та зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що підтверджує зв'язок

цього біомаркера з процесами фібротичного ремоделювання міокарда та порушенням його функціонального стану. Загалом розділ 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 описує результати порівняльного аналізу клініко-лабораторних, ехокардіографічних та імунозапальних показників у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу залежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка. Здійснено стратифікацію пацієнтів на групи зі зниженою, проміжною та збереженою систолічною функцією серця, що дозволило оцінити особливості кардіометаболічного та імунозапального профілю залежно від вираженості серцевої дисфункції. Встановлено, що у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду відзначаються вищі рівні HbA1c, альбумінурії та інтерлейкіну-17A, що свідчить про взаємозв'язок порушень глікемічного контролю, кардіоренальної дисфункції та активації імунозапальних механізмів із погіршенням систолічної функції міокарда.

У *сьомий розділ* включено результати моделювання ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу із застосуванням множинної логістичної регресії. Побудовано прогностичну модель, до якої увійшли незалежні предиктори: рівень TGF- β 1, індекс маси тіла, вік та прийом метформіну. Модель продемонструвала добру узгодженість ($\chi^2 = 5,94$; $p = 0,7457$) і високу дискримінаційну здатність (AUC = 0,829; $p = 0,0016$) з точністю класифікації 77,27%. Розділ є методологічно коректним і має практичну спрямованість, оскільки запропонована модель може бути використана для індивідуальної стратифікації ризику серцевої недостатності у хворих на ЦД 2 типу та підтримки клінічних рішень щодо подальшого обстеження і тактики ведення пацієнтів.

Восьмий розділ розкриває біологічне підґрунтя підвищеного серцево-судинного ризику в постковідний період. Аспірантка системно поєднує патофізіологічні механізми COVID-19 із реальними даними щодо маркерів оксидативного стресу та імунозапальної активації у пацієнтів із цукровим

діабетом. Продемонстровано власні результати щодо стійкого підвищення oxLDL та IL-17A після перенесеної інфекції, асоційованого з тяжкістю COVID-19 і кардіо-ренальними порушеннями. В розділі показано асоціацію цукрознижувальної терапії, зокрема інгібіторів H3K79-2 та метформіну, зі зниженням проатерогенних і прозапальних маркерів (oxLDL, IL-17A, Lp(a)) у пацієнтів із ЦД після COVID-19, що обґрунтовує доцільність їх пріоритетного застосування для зменшення резидуального запалення та кардіоваскулярного ризику.

Дев'ятий розділ узагальнює проведене дослідження та висвітлює нові отримані результати, а саме: що у пацієнтів із цукровим діабетом переважає фенотип серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, при цьому для цукрового діабету 2 типу характерна більша варіабельність систолічної функції та вищий ризик її зниження. Доведено, що рівень NT-proBNP є високочутливим та незалежним маркером ймовірного розвитку серцевої недостатності, який достовірно зворотно корелює з фракцією викиду лівого шлуночка та відображає ступінь міокардіального стресу. Встановлено, що погіршення глікемічного контролю та підвищення альбумінурії асоціюються зі зниженням функціонального стану міокарда і відображають формування кардіоренального континууму. Показано, що розвиток серцевої недостатності при цукровому діабеті супроводжується активацією імунозапальних і фібротичних механізмів, зокрема підвищенням рівнів TGF- β 1, IL-17A та oxLDL, що підтверджує їх участь у ремоделюванні міокарда. Обґрунтовано прогностичну значущість клініко-лабораторних показників та розроблено валідовану модель індивідуального ризику серцевої недостатності, яка забезпечує точну стратифікацію пацієнтів. Отримані результати мають важливе практичне значення для ранньої діагностики, прогнозування та оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів із цукровим діабетом.

Всі отримані результати достатньою мірою висвітлено в публікаціях дисертантки.

Усі сім висновків чітко сформульовані, ґрунтуються на власних наукових

даних і відповідають меті та завданням, поставленим і сформульованим у вступі. Список літератури містить 150 джерел інформації, його оформлено відповідно до вимог.

Зауваження і запитання

Під час аналізу дисертаційної роботи принципових методологічних або концептуальних недоліків не виявлено. Разом із тим, у тексті дисертації зустрічаються окремі стилістичні неточності, поодинокі некоректні формулювання та граматичні похибки, що мають редакційний характер і не впливають на достовірність отриманих результатів, їх наукову новизну та практичне значення.

При ознайомленні з дисертацією до здобувача хотілося б задати наступні питання, а саме:

- 1) Чи включалися до основної групи пацієнти з порушеннями серцевого ритму, зокрема з фібриляцією передсердь?
- 2) Чи залежало формування серцевої недостатності в обстежених пацієнтів від якості контролю рівня артеріального тиску?
- 3) Чи узгоджується ризик формування серцевої недостатності з рівнем ризику за шкалою SCORE2-Diabetes?
- 4) Чим можна пояснити включення саме прийому метформіну (а не інших протидіабетичних засобів) до прогностичної моделі ризику серцевої недостатності?

Висновок

Обрана тема дисертаційної роботи *«Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку»* Соколової Анастасії Максимівни є актуальною та науково обґрунтованою. Дисертація є самостійно виконаною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові теоретичні положення та науково обґрунтовані результати, що мають важливе наукове й практичне значення. Робота виконана на високому науково-методичному рівні, її зміст відповідає обраній темі дослідження та галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222

«Медицина». Визначену мету дослідження досягнуто, а основні завдання вирішено. Опубліковані дисертанткою наукові праці повною мірою відображають зміст дисертації.

За своєю актуальністю, науковою новизною, висновками, їхньою достовірністю і практичним значенням одержаних результатів, впровадженням їх у практику, повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях дисертаційне повністю 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 її автор Соколова Анастасія Максимівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «14.01.14 – Ендокринологія»).

Рецензент

завідувач кафедри функціональної діагностики

НУОЗ України ім. П.Л. Шупника

доктор медичних наук, професор

Олег ЖАРІНОВ

