

ВІДГУК

офіційного опонента, в.о. завідувача кафедри клінічної фармакології
Харківського національного медичного університету,
доктора медичних наук, професора Боброннікової Лесі Романівни
на дисертаційну роботу Радзішевської Ярослави Костянтинівни «Оксидантні
механізми порушень стану магістральних судин і серця у хворих на
гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція»,
яку представлено на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми.

Дисертаційну роботу присвячено актуальній проблемі сучасної внутрішньої медицини – дослідженню механізмів розвитку та корекції ремоделювання серця і судин у хворих на коморбідну патологію – есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) II стадії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2т).

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності та інвалідизації населення у більшості країн світу. Доведено, що більшість інцидентів, які ініціюють ці захворювання, пов'язана з підвищеним артеріального тиску (АТ). В Україні поширеність АГ зростає з кожним роком та у 2014 р. становила 43,4% серед населення працездатного віку.

Ризик розвитку серцево-судинних уражень у хворих на АГ підвищується у декілька разів за наявності супутньої патології, зокрема при поєднанні з ЦД2т. Значне поширення коморбідності АГ з ЦД2т підтверджується наявністю підвищеного АТ у 60–80% хворих на ЦД2т та спільними патогенетичними механізмами, які призводять до раннього розвитку ураження органів-мішеней і наступними фатальними серцево-судинними ускладненнями.

У хворих на АГ з супутнім ЦД2т інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, системне запалення, прогресування дисліпідемії, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, прогресуючого ремоделювання серця і судин, що супроводжується гіперплазією гладком'язових клітин, прогресуючим

атероматозом, підвищенням жорсткості судинної стінки і серцевого м'яза та значно підвищує ризик макро- та мікросудинних ускладнень. Отже, одночасна маніфестація та розвиток уражень серця та магістральних судин у хворих із зазначеною коморбідною патологією – АГ у поєднанні з ЦД2т – підлягає подальшому вивченню, задля пошуку шляхів своєчасної діагностики та розвитку таргетної превентивної та ефективної терапії.

Вищенаведене дає можливість стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації Я.К. Радзішевської є актуальною, а рішення її має важливе значення для клінічної медицини.

Зв'язок теми з науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, нефрології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (державний реєстраційний № 0111U003579). Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів дослідження, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження сплановано та виконано у відповідності до постулатів доказової медицини.

Дисертантом проаналізовано та проінтерпретовано дані, що були отримані під час дослідження, проведено їх співставлення з даними сучасної світової літератури з урахуванням стану проблеми на сьогоднішній день. Отримані результати було оброблено сучасними статистичними методами, що ураховують багатовекторність проблеми, яка вивчається. Висновки та практичні рекомендації є логічними та чітко відповідають завданням, меті та змісту роботи.

Отже, обрана методологія та запроваджена методика виконання наукового дослідження, об'єм досліджених пацієнтів, схема спостереження за ними, ретельність статистичної обробки інформації дозволяють розглядати положення даної роботи обґрунтованими.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Уперше з множини доступних для вимірювання ультразвукових параметрів відібрано 29 показників стану серця і судин, що мають предикторне значення в оцінці клінічного стану хворих і характеризують належність пацієнта до певної клінічної групи – здорових, хворих на АГ без порушень вуглеводного обміну, хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т в стані компенсації або субкомпенсації.

Доповнено наукові докази про участь факторів системи оксидативного стресу (ОС) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології, підвищенні жорсткості магістральних судин та прогресуванні діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) серця. Встановлено, що серед показників системи АОЗ найбільший зв'язок із показниками серцево-судинної системи має загальна антиоксидантна активність еритроцитів (АОАЕ).

Доведено, що у хворих на АГ з супутнім ЦД2т показник ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій (ЕЗВД) має найбільшу залежність від стану клінічних порушень ($R = -0,8$, $p < 0,05$), відрізняє їх від здорових та хворих на АГ без порушень вуглеводного обміну, а також маркує стани компенсації та субкомпенсації ЦД2т.

Доповнено наукові уявлення про зв'язок системи ОС та АОЗ з функціональним станом ендотелію. Доведено, що в оцінці ЕЗВД у хворих на АГ з ЦД2 предикторне значення мають величини ультразвукових показників товщини комплексу інтима-медія сонної артерії (СА) в стандартній точці (TIM1) та на рівні біфуркації (TIM2bif), пікової систолічної швидкості кровотоку в аорті (V_{psAo}), індексу резистивності (RI) та пульсаційного індексу (PI) дугових артерій нирок ($p < 0,05$, критерій Манна-Уїтні).

Розроблено рівняння багатовимірної регресії (коефіцієнт множинної кореляції $R = 0,78$) для розрахунку величини ЕЗВД, як додатковий спосіб оцінки функціонального стану ендотелію.

Уперше побудовано моделі для інтегрального оцінювання функціонального та структурного станів серця, систем макро- та мікроциркуляції. Встановлено, що одержані інтегральні характеристики мають багатовимірну залежність від значень метаболічного та оксидативного стану пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2т.

Доведено та науково обґрунтовано, що додавання до базисної терапії антиоксиданту тіотріазоліну у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД2т надає додатковий позитивний вплив на показники метаболічного та оксидативного стану у порівнянні з базисною терапією.

Наукову новизну роботи підтверджено державним патентом України на винахід «Спосіб ультразвукової діагностики стану серцево-судинної системи хворих есенціальною артеріальною гіпертензією з супутнім цукровим діабетом 2 типу», № 110762, UA C2, МПК (2016.01). А61В 8/08 (2006.01), А61В 8/14 (2006.01), А61В 8/00 від 10.02.2016 р., бюл. № 3, <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/12467> та державним патентом України на корисну модель «Спосіб визначення функціонального стану ендотелію» № 99363 UA, МПК (2014.01). А61В 10/00, А61В 8/06 (2006.01), від 25.05.2015 р., бюл. № 10, <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/10839>.

Структура та об'єм дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 193 сторінках принтерного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу клінічної характеристики хворих і методів дослідження, розділу із викладенням отриманих результатів та їхнього обговорення, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури, що містить 270 найменувань, із них 116 – кирилицею, 154 – латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями та 31 рисунком.

У вступі автор детально обґрунтовує обрану тему, визначає задачі та мету, розкриває сучасний стан проблеми діагностики. У першому розділі дисертант проводить аналіз світової літератури з питань ролі факторів ОС в механізмах розвитку порушень структурно-функціонального стану серця і магістральних судин у хворих на АГ з ЦД2т, стану системи АОЗ у цієї категорії хворих та можливостей медикаментозної корекції порушень окислювального гомеостазу.

Другий розділ дисертації присвячено матеріалам та методам дослідження, що включає детальну клінічну характеристику обстежених хворих, методи клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження.

У третьому розділі автором проводиться обговорення результатів дослідження, формулюються висновки та практичні рекомендації.

Аналіз та узагальнення власних результатів написані сучасною мовою, чітко, із обговоренням статистичної значущості результатів.

Виводи та практичні рекомендації відповідають задачам та меті дослідження.

Отже, аналіз представленої дисертації виявив:

- дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень;

- обґрунтованість вибору груп спостереження та порівняння;

- сучасність інструментальних та біохімічних методів дослідження, які дозволили отримати дані, статистична значущість яких доведена потужним статистичним аналізом;

- вирішеність задач, що були поставлені дисертантом, з яких автор зробив логічно завершені висновки, що підкреслюють всі її основні положення.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі, – 6 статей у наукових журналах, з яких 5 – у регламентованих як фахові видання України (3 – одноосібно), 1 – стаття в журналі іноземної держави, що індексується в системі MEDLINE і входить до бази даних SCOPUS, 1 патент України на корисну модель, 1 патент України на винахід, 8 публікацій у матеріалах і збірниках тез наукових конгресів, з'їздів і конференцій

Зміст автореферату відображує основні положення дисертації. У ньому достатньо докладно подано зміст дисертації: об'єм досліджень, їх результати; обговорення результатів, що свідчить про здібність автора до критичного аналізу та узагальнення результатів дослідження.

Практична значимість роботи

Для поліпшення діагностики клінічного стану пацієнтів обґрунтовано доцільність визначення 29 маркерних ультразвукових показників стану серця

і судин, що дозволяє проводити диференційну діагностику за трьома напрямками: перший відрізняє між собою норму та патологію (групу АГ та АГ з супутнім ЦД2т), другий – норму, АГ та різні стадії ЦД2т, третій – маркує хворих на ЦД2т.

Для поліпшення якості діагностики порушень структурно-функціонального стану серця і судин у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т обґрунтовано необхідність ультразвукового дослідження товщини комплексу інтима-медія СА, ЕЗВД, співвідношення максимальної швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ серця методом тканинного доплерівського дослідження (TD E/Amk), співвідношення максимальних швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ серця за даними спектрального (E) і тканинного (e) доплерівського дослідження (E/e), доцільність визначення пов'язаних з ними показників системи ОС та АОЗ (ДК, МД, КАТ і СОД), у першу чергу, – показника АОАЕ.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб оцінки ЕЗВД, що є додатковим до проби з реактивною гіперемією та дозволяє спростити й прискорити діагностику функціональних порушень магістральних судин у пацієнтів з АГ і супутнім ЦД2т.

Запропоновано чотири інтегральні розрахункові показники стану серця і магістральних судин, які сприяють підвищенню ефективності діагностики серцево-судинних порушень та диференціальній діагностиці клінічного стану хворих.

Додаткове призначення до стандартної комплексної терапії антиоксиданту тіотриазоліну сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів з АГ і супутнім ЦД2т.

Результати дослідження впроваджено в роботу КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», КЗОЗ «Харківська міська студентська лікарня», Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Київської міської клінічної лікарні № 2.

Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації

Принципових зауважень до дисертації не має.

В той же час при рецензуванні дисертації виникло декілька зауважень і запитань.

Зауваження:

1. У тексті використано забагато умовних позначень та скорочень, що не є типовими та ускладнюють сприйняття результатів роботи.
2. Розділ результатів власних досліджень дещо перенавантажен статистичним матеріалом та математичними викладками.

Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого наукового та практичного значення.

Також при рецензуванні роботи виникли деякі запитання:

1. Чому для обробки результатів дослідження одним із статистичних методів було обрано саме факторний аналіз, а кількість сформованих факторів дорівнювалась чотирьом?
2. Чи бачите Ви перспективні напрямки для продовження Вашої роботи?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Радзішевської Ярослави Костянтинівни «Оксидантні механізми порушень стану магістральних судин і серця у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яку присвячено оптимізації діагностики та корекції серцево-судинного ремоделювання на підставі вивчення оксидантних та метаболічних механізмів порушення стану серця і судин у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення у внутрішніх хворобах, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми стосовно пошуку шляхів своєчасної діагностики та розвитку таргетної превентивної та ефективної терапії у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у проблему оптимізації вітчизняної терапевтичної допомоги при коморбідних патологіях.

Враховуючи актуальність теми, ефективного вирішення задач, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та

переваги подальшого впровадження одержаних результатів, рецензована науково-дослідна робота «Оксидантні механізми порушень стану магістральних судин і серця у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція» відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор Радзішевська Ярослава Костянтинівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
в.о. завідувача кафедри клінічної фармакології
Харківського національного медичного університету
доктор медичних наук,
професор

Л.Р. Боброннікова

