

## **В І Д Г У К**

**офіційного опонента**

**на дисертаційну роботу Яресько М.В. на тему:**

**“Оптимізація прогнозування кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням в перименопаузі”,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби**

### *Актуальність теми*

Проблема серцево-судинної патології за останні роки сформувалася як один з провідних напрямів сучасної клінічної медицини. Це пов'язано, перш за все, з великою поширеністю серцево-судинних захворювань (ССЗ), у тому числі в осіб працездатного віку. За даними ВООЗ у всьому світі тривалість життя жінок у середньому на 4 роки більше, ніж у чоловіків; серед літніх людей переважають жінки: частка жінок серед людей у віці 60 років і старше становить 54%, у віці 75 років і старше - майже 60%, а у віці 90 років і старше - майже 70%. Результати проспективних спостережень вказують на певні гендерні особливості щодо факторів ризику ССЗ. Доведено, що у жінок відзначений гірший, в порівнянні з чоловіками, прогноз ССЗ: більше жінок помирає від першого інфаркту міокарда, а також протягом першого року життя після інфаркту. Недооцінка частоти і тяжкості наслідків ССЗ у жінок останнім часом змінилася значним зростанням інтересу дослідників до даної проблеми. Менопауза — невід'ємний природний біологічний процес, який спостерігається у жінки в середньому у 50 років, триває 12 міс у вигляді непатологічної аменореї і характеризується прогресуючим дефіцитом статевих гормонів. В Україні середній вік настання менопауза становить 48,7 років, у той час, як у Європі – 51 рік. Таким чином, сучасна жінка майже третину свого життя проводить у стані дефіциту статевих гормонів, який збігається з періодом зниження адаптаційних можливостей організму. Цей факт вимагає вивчення стану здоров'я жінки у

постменопаузальному періоді. У жінок в клімактеричному періоді часто розвивається поєднана кардіоваскулярна патологія, формування якої починається ще в перименопаузі, що істотно підвищує ризик фатальних ускладнень. Зростання маси тіла спостерігається у 75-80% жінок з початком перименопаузи. Для жінок в клімактеричному періоді характерний перерозподіл жирової тканини з формуванням абдомінального ожиріння. Саме воно найбільшою мірою визначає високий ризик розвитку ССЗ. У зв'язку з цим великий інтерес в даний час представляють метаболічні порушення при естрогендефіцитних станах у жінок.

На сьогодні близько 85% сучасних жінок у постменопаузі мають скарги, пов'язані з дефіцитом статевих гормонів. З настанням менопаузи збільшується ймовірність розвитку хронічних неінфекційних захворювань: остеопорозу, ожиріння, цукрового діабету, порушень з боку урогенітальної сфери, онкологічної патології, хвороби Альцгеймера, вегето-невротичних порушень, дистрофічних змін шкіри, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, психологічних порушень, больових відчуттів у грудній клітці, задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження, зміни настрою і емоційно-вольової сфери, зменшення больового порогу.

Дослідження останніх років переконливо показали важливу самостійну роль ендотелію в розвитку ССЗ. На сьогоднішній день сформувалося поняття ендотеліальної дисфункції, під якою розуміють дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних та антипроліферативних факторів, з одного боку, і виробленням вазоконстрикторних субстанцій - з іншого. Як відомо, одним з вагомих факторів судинного ендотелію вважають васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), що є потужним регулятором ангіогенезу. Підвищений синтез цього цитокіну може викликати судинні захворювання. На сьогоднішній час припущена роль генетичної схильності до зростання продукції VEGF та формування гіпертонічної хвороби та ожиріння.

Таким чином, визначення факторів кардіометаболічного ризику у жінок в перименопаузі робить дослідження Яресько М.В., безумовно, актуальним.

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

Дисертація виконана згідно плану науково-дослідної роботи відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» за темою «Розробити критерії вибору блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів у жінок з ішемічною хворобою серця та дисгормональною кардіоміопатією у періоді перименопаузи» (№ державної реєстрації 0113U001140). У рамках науково-дослідної роботи за темою дисертації автором була підібрана література та проведено її аналіз, сформульована мета та завдання роботи, проведено обстеження тематичних хворих, сформовані групи пацієнтів, проаналізовані отримані результати досліджень, сформована комп'ютерна база даних обстежених пацієнтів, написані розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Результати роботи впроваджені в клінічну практику та представлені на наукових конференціях.

### ***Значення одержаних результатів для науки й практики та рекомендації щодо їх можливого використання***

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну. Наукова новизна та практична значущість дослідження полягає в тому, що автором вперше розроблено алгоритм прогнозування кардіометаболічного ризику у пацієток в перименопаузі, який дозволяє оптимізувати лікувальну тактику для кожної жінки окремо. Вперше за допомогою визначення алельного поліморфізму -634 G/C (rs 2010963) гена VEGF-A доведена залежність рівнів VEGF, показників ліпідного та вуглеводного обмінів від носійства алелю (G або C) у жінок з гіпертонічною хворобою та ожирінням в пременопаузі та в менопаузі. Встановлено, що носійство G алелю поліморфного маркера -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A асоціювалось з підвищенням рівня VEGF в сироватці крові та зниженням показників варіабельності серцевого ритму у цих пацієток. Автором показана діагностична цінність використання показника товщини

комплексу інтима-медіа для визначення кардіоваскулярного ризику у пацієток з гіпертонічною хворобою та ожирінням в перименопаузі. Розроблено метод стратифікації кардіометаболічного ризику у пацієток в перименопаузі, що дозволяє оптимізувати лікувальну тактику жінок в кожному конкретному випадку, знизити частоту ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і підвищити якість життя у даної категорії пацієнтів. Запропоновано та впроваджено в практику скринінг всіх кардіометаболічних показників як факторів серцево-судинного ризику у жінок з ГХ та ожирінням на етапі пременопаузи.

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

Робота являє собою закінчене наукове дослідження. Наукові положення дисертаційної роботи базуються на аналізі широкого спектру клінічних, функціональних, біохімічних та генетичних показників. Для досягнення поставленої мети чітко сформульовані основні завдання дисертаційного дослідження. Для їх виконання дисертантом до дослідження було залучено 115 жінок в періоді перименопаузи, який охоплював 1-3 роки до та 12 місяців після повного припинення менструальної функції. Контрольну групу склали 20 жінок в пременопаузі без ГХ та ожиріння. Діагноз основного захворювання та супутньої патології встановлювали на підставі загально-клінічного обстеження і спеціальних лабораторних та інструментальних методів.

Обстеження хворих включало аналіз скарг пацієток, оцінку тяжкості клімактеричного синдрому, антропометричне дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення об'єм талії/ об'єм стегон (ОТ/ОС), вимірювання загального ХС та його фракцій, визначення рівню VEGF в сироватці крові, генетичне дослідження, оцінку вуглеводного профілю, визначення ВСР, оцінювання структурно-функціонального стану міокарду. Серцево-судинний ризик розраховували за шкалою серцево-судинного ризику для пацієнтів з ГХ та за шкалою SCORE.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, рекомендацій і висновків, отриманих в дисертації, підтверджується застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, коректним використанням сучасних методів статистичного аналізу, математичного моделювання. Достовірність отриманих результатів підтверджується також широкою апробацією основних результатів на міжнародних, національних, регіональних конгресах, конференціях і семінарах, публікацією наукових праць.

### ***Оцінка змісту та завершеності дисертації***

Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, загальної характеристики обстежених хворих, методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, заключної частини, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, який містить 160 літературних джерел, з них 129 – іноземних.

У вступі автор обґрунтовує актуальність та вибір напрямку дослідження, формулює мету та завдання роботи, наукову новизну, практичну значущість, особистий внесок, результати впровадження та апробації дослідження.

Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів, що містять аналіз літературних джерел з питань сучасних уявлень відносно взаємного перебігу гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням. Дисертантом наведені дані щодо гендерних особливостей та ролі менопаузи у формуванні та спільному перебігу цих захворювань. Наведені також літературні дані щодо значення VEGF у виникненні гіпертонічної хвороби та ожиріння у жінок в перименопаузі.

У другому розділі дисертації наведені загальна характеристика хворих та методи дослідження, що були застосовані. Автором було проведено комплексне обстеження 115 жінок в періоді перименопаузи, який охоплював 1-3 роки до та 12 місяців після повного припинення менструальної функції. З них 45 жінок в пременопаузі та 50 жінок в менопаузі з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням та 20 відносно здорових жінок контрольної групи. Загальна характеристика хворих показує репрезентативність вибірки, що дає можливість

адекватного аналізу і співставлення отриманих результатів. Здобувачем використані сучасні та високоінформативні методи дослідження і статистичної обробки результатів.

Третій розділ включає в себе отримані дані, щодо стану метаболічного профілю та судинного ендотелію у жінок з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням у перименопаузі. Представлені результати проведеного аналізу варіабельності серцевого ритму у жінок з гіпертонічною хворобою та ожирінням в різні гормональні періоди. Визначені рівні васкулоендотеліального фактору в сироватці крові та встановлені залежність метаболічного профілю та ремоделювання міокарду від рівня цього цитокіну.

В четвертому розділі вивчено вплив поліморфного маркеру -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A на перебіг гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням у жінок в перименопаузі. На підставі молекулярно-генетичного дослідження визначено розповсюдженість алелю G та C поліморфного маркеру -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A у даної категорії пацієток. Визначено зв'язок G алелю з порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, деякими змінами варіабельності серцевого ритму, а також з підвищенням рівню VEGF у сироватці крові у жінок в перименопаузі.

П'ятий розділ дисертації присвячений прогнозуванню перебігу гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням в перименопаузі. Автором проаналізований вплив традиційних факторів ризику ССЗ таких як гіперглікемія, дисліпідемія, ожиріння, паління та малорухливий спосіб життя, а також нетрадиційних, у вигляді підвищення рівню VEGF, наявності G алелю, пригніченням варіабельності серцевого ритму, на перебіг гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням в перименопаузі.

На підставі уточнення впливу традиційних та нетрадиційних факторів ризику ССЗ на перебіг гіпертонічної хвороби та ожиріння в перименопаузі автором був розроблений діагностичний алгоритм прогнозування кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою та ожирінням в

пери менопаузі. Запропонований алгоритм дозволяє поліпшити показники медичної, соціальної ефективності та підвищити якість життя даної категорії пацієнток. В дисертації наведені клінічні приклади використання запропонованої моделі прогнозування ризику.

У заключенні аналізуються і узагальнюються результати роботи. Заключення є логічним завершенням усієї роботи, в якому автор підбиває підсумок проведеного дослідження. Висновки (у кількості 6) логічно випливають із результатів дисертаційної роботи, цілком відповідають поставленим задачам і відбивають погляд автора на досліджувану ним наукову проблематику. Текст роботи викладений на 162 сторінках машинопису і містить 15 таблиць, 39 рисунків.

За матеріалами дисертації автором опубліковано 14 наукових праць, із них – 5 статей спеціалізованих виданнях, рекомендованих ДАК України. Основні положення та висновки дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на міжнародних та вітчизняних наукових форумах.

Дисертація написана доброю літературною і професійною мовою. Даючи позитивну оцінку роботи в цілому, можна висловити декілька *зауважень*. Так, розділ «Огляд літератури» написаний вдало, містить чимало цікавої, ретельно проаналізованої інформації, але його можна було б дещо скоротити. Автором отримані багато результатів щодо структурно-функціонального стану міокарда у обстежених пацієнтів, взаємозв'язкам яких з маркером ендотеліальної дисфункції та дисліпідемією можна було б приділити більше уваги. Наслідком цього могли б бути висновки щодо прогнозування виникнення серцевої недостатності. Але ці зауваження мають непринциповий характер і ніяк не зменшують позитивне враження від дисертаційної роботи.

В рамках наукової дискусії хотілось би обговорити такі *питання*:

1. Чи був простежений взаємозв'язок між рівнем VEGF в сироватці крові, поліморфним маркером -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A та збільшенням товщини комплексу інтима-медіа у пацієнток в період перименопаузи?

2. Які спільні патогенетичні механізми у підвищення рівню VEGF в сироватці крові та зміни показників ліпідного спектру?

У цілому, дисертаційна робота є комплексним, завершеним науковим дослідженням, яке виконано на високому методичному та методологічному рівні, містить рішення важливої питання – оптимізації прогнозування кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням в перименопаузі на підставі визначення комплексу клініко-інструментальних та метаболічних показників, вираженості ендотеліальної дисфункції та генетичної схильності.

Вищезазначене дозволяє зробити **висновок**, що дисертаційна робота М.В. Ярьсько “Оптимізація прогнозування кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням в перименопаузі” за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю повністю відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постанов Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та від 19.08.2015 року №656 щодо кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, що пред'являються до дисертацій на одержання наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02. - внутрішні хвороби.

Автор роботи заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

**Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України,  
д.мед.н., професор**



**Л.В. Журавльова**