

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
Опаріна Олексія Анатолійовича,  
завідувача кафедрою терапії, ревматології та клінічної фармакології  
Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України  
на дисертаційну роботу Чернацької Ольги Миколаївни  
з теми «Ендотеліальні, структурно-функціональні та імунзапальні  
аспекти метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію і  
цукровий діабет 2-го типу та їх корекція», подану на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби**

### **Актуальність обраної теми**

Артеріальна гіпертензія (АГ) визнана епідемією сучасності. З кожним роком зростає кількість хворих на цю патологію. Від АГ страждає близько 25 % дорослого населення світу, а до 2025 року її поширеність має сягнути 1,5 млрд осіб. В Україні зареєстровано більше 12 млн хворих на АГ, що становить близько третини дорослого населення.

Перед лікарями практичних закладів охорони здоров'я постає питання щодо особливостей тактики ведення пацієнтів із АГ, які мають супутні захворювання, одним із яких є цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Поширеність на АГ серед хворих на ЦД майже вдвічі більша, ніж в осіб без ЦД 2-го типу. За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я ЦД відноситься до глобальних медико-соціальних проблем. На ЦД 2-го типу припадає близько 90 % усіх випадків ЦД.

При поєднанні АГ та ЦД 2-го типу збільшується ризик розвитку серцевих та цереброваскулярних ускладнень у 5–6 разів порівняно з особами з АГ без ЦД 2-го типу. Саме тому важливим і актуальним є удосконалення діагностики та лікування пацієнтів із зазначеною коморбідною патологією. Для лікування хворих з АГ та ЦД 2-го типу недостатнім є контроль артеріального тиску і глюкози крові. Необхідною складовою частиною ведення коморбідних хворих є комплексне обстеження та вплив на усі метаболічні детермінанти. Органопротекція є важливим компонентом

лікування пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу, зважаючи на наявність ураження нирок, серця. Ангіопатія внаслідок дисліпідемії відіграє вагомую роль у розвитку атеросклеротичних уражень артерій нирок, серця, а при поєднанні дисфункції ендотелію та запалення сприяє прогресуванню уражень органів-мішеней.

Вищезазначені факти обумовлюють необхідність розробки нових персоніфікованих підходів до призначення препаратів з васкуло-, нефро-, кардіопротекторними властивостями з метою впливу на основні ланки патогенезу коморбідної патології – АГ і ЦД 2-го типу.

Усі вищеперераховані аргументи свідчать про безперечну актуальність та своєчасність дисертаційного дослідження Чернацької Ольги Миколаївни.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної тематики Сумського державного університету і є фрагментом комплексної НДР «Наукове обґрунтування покращання якості медичної допомоги та стану здоров'я населення» (номер держреєстрації 0110U007572). Здобувач є співвиконавцем теми. Автором проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано зарубіжні джерела за темою наукової роботи, здійснено динамічне спостереження за пацієнтами з подальшим оцінюванням органопротекторної дії антигіпертензивних препаратів.

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

Здобувачем проведене комплексне обстеження 136 осіб – 96 пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу, 25 хворих із АГ без ЦД 2-го типу, 15 умовно-здорових добровольців. Зазначений клінічний матеріал є достатнім для проведення дисертаційної роботи.

У процесі виконання дослідження здобувачем було детально вивчено суть рекомендацій і протоколів щодо ведення пацієнтів із АГ, ЦД 2-го типу та верифіковано діагнози нозологій відповідно до них.

Дисертаційна робота виконана із використанням сучасних клінічних, лабораторних, імуноферментних, інструментальних, математичних, статистичних методів дослідження, що обумовлює її достатній методичний рівень.

Результати математичної та статистичної обробки за допомогою сучасних методів обумовили високу достовірність отриманих результатів, що стали підґрунтям для формулювання основних положень дисертаційної роботи, висновків і практичних рекомендацій.

Таким чином, здобувачем досягнута мета, вирішені завдання, на високому рівні обґрунтовані отримані результати проведеного дослідження, надано чіткі рекомендації щодо удосконалення діагностики і лікування хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Здобувачем уперше розроблено диференційований підхід до призначення телмісартану у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу залежно від вмісту ЕТ-1. Він полягає у призначенні 40 мг/добу телмісартану, якщо вміст ЕТ-1 є меншим за 10 пг/мл, 80 мг/добу відповідного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є більшим за 10 пг/мл. Вказаний персоніфікований підхід є доказом урахування ступеня вираженості порушень функціонального стану ендотелію при визначенні дозування антигіпертензивного препарату.

Обґрунтовано більшу проатерогенну спрямованість при поєднанні АГ і ЦД 2-го типу, доказом якої є наявність комбінованого типу дисліпідемії.

Виявлено вагому роль ендотелію у погіршенні функціонального стану нирок, визначено особливості геометрії лівого шлуночка у коморбідних

хворих, збільшення відсотка пацієнтів із концентричною та ексцентричною гіпертрофією при АГ та супутньому ЦД 2-го типу

Доведена роль порушення функції ендотелію у погіршенні функціональної недостатності ЛШ. Обґрунтовано доцільність визначення концентрації розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу як маркера функції ендотелію та імунозапального статусу пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу.

Здобувачем доведено роль імунозапальних механізмів, гіперурикемії у порушенні функції нирок та серця.

Обґрунтовано доцільність застосування аторвастатину у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу з метою корекції порушень ліпідного обміну, що лежать в основі нефросклерозу, що має місце при нефропатії, та кардіосклерозу, який призводить до збільшення жорсткості серцевого м'яза і порушення його діастолічної функції.

Здобувачем у хворих на АГ та ЦД 2-го типу науково обґрунтовано доцільність обчислення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі для одержання більш точного результату стосовно вираженості порушень функціонального стану нирок.

Для розрахунку індексу маси міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу обґрунтовано доцільність використання саме співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в степені 2,7 з метою уникнення гіподіагностики гіпертрофії міокарда ЛШ, зважаючи на наявність супутнього ожиріння в коморбідних хворих.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Практична цінність проведеного дослідження полягає в удосконаленні діагностики порушення функціонального стану нирок, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, оптимізації лікування пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

Доведення доцільності визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі хворих на АГ та ЦД 2-го типу дозволяє лікарям практичних

закладів охорони здоров'я підвищити рівень оцінювання функціонального стану нирок. Обґрунтування доцільності розрахунку індексу маси міокарда лівого шлуночка як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в степені 2,7 у пацієнтів із АГ, ЦД 2-го типу і супутнім ожирінням чи надмірною вагою дозволяє лікарю ультразвукової діагностики, кардіологу оптимізувати верифікацію гіпертрофії міокарда ЛШ у коморбідних хворих.

Практичну цінність проведеного дослідження підтверджує досить високий рівень її впровадження у діяльності практикуючих лікарів.

### **Структура та обсяг роботи**

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів дослідження, розділів власних спостережень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. На початку дисертаційної роботи зазначена анотація українською та англійською мовами.

У вступі здобувачем зазначена актуальність обраної теми, висвітлені сторони наукової проблеми, сформульовані мета, завдання дослідження, значення отриманих результатів для практичної діяльності лікарів і їх впровадження.

В огляді літератури досконало висвітлено наукову проблему, надано змістовний аналіз ендотеліальних, імунозапальних, структурно-функціональних аспектів порушення ліпідного обміну, функціонального стану нирок та серця при коморбідній патології – АГ і ЦД 2-го типу. Розділ написаний інформативно, демонструє глибоке знання здобувачем основних ланок патогенезу АГ, поєднаної з ЦД 2-го типу.

У другому розділі надано детальну характеристику обстежених пацієнтів, висвітлені основні етапи та методи дослідження, використані під час написання дисертаційної роботи.

Застосування зазначених методів дозволило здобувачу отримати достовірні результати, здійснити їх статистичну обробку на високому рівні для обґрунтування основних положень дисертаційної роботи.

Третій розділ присвячений вивченню особливостей ліпідного спектра крові при АГ і супутньому ЦД 2-го типу. Констатовано більшу маніфестацію атеросклеротичного процесу у пацієнтів із зазначеною коморбідною патологією порівняно з хворими на АГ на підставі виявлення вищого коефіцієнта атерогенності, наявності найбільш несприятливого у прогностичному плані комбінованого типу дисліпідемії – підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, зниження ліпопротеїдів високої щільності. Зазначено важливу роль порушення функції ендотелію і запалення у вираженості проатерогенної спрямованості на підставі зростання концентрації розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу зі збільшенням коефіцієнта атерогенності у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

У четвертому розділі власних досліджень у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу досліджено особливості функції нирок. Установлено, що із збільшенням вмісту альбумінурії зростають і значення глікозильованого гемоглобіну, ендотеліну-1, внутрішньосудинної молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності. Вищезазначені факти є доказом ролі імунного запалення, функції ендотелію, дисліпідемії у прогресуванні ураження нирок хворих на АГ і ЦД 2-го типу.

П'ятий розділ присвячений дослідженню у пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу геометрії лівого шлуночка, вибору оптимальної формули для розрахунку індексу маси міокарда лівого шлуночка, визначенню ролі порушення функції ендотелію, запалення, гіперурикемії у розвитку ураження серця. Доведена доцільність обчислення індексу маси міокарда лівого шлуночка як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в степені 2,7, враховуючи наявність супутнього ожиріння чи надмірної ваги у коморбідних хворих.

Шостий розділ присвячений оптимізації лікування пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Доведена доцільність застосування 10–40 мг аторвастатину для корекції дисліпідемії при поєднаній патології зважаючи на його здатність забезпечувати протекторний вплив на судини, запобігаючи погіршенню функції нирок та серця, уповільнюючи розвиток кардіосклерозу. Констатовано, що телмісартан не поступається лізиноприлу за кардіо- і нефропротекторною дією. Розроблено диференційований персоніфікований підхід до призначення телмісартану залежно від вмісту ендотеліну-1, враховуючи здатність зазначеного препарату покращувати функціональний стан ендотелію судин.

У розділі аналіз та узагальнення результатів здобувач порівнює результати, одержані в процесі виконання дисертаційної роботи, із даними інших науковців. Здобувач вдало обґрунтовує кожне положення, висвітлює суперечливі сторони стосовно ендотеліальних, структурно-функціональних, імунозапальних аспектів поєднаної патології – АГ і ЦД 2-го типу.

Після аналізу результатів проведеного дослідження сформульовано висновки, які повністю відповідають завданням і відображають основні положення дисертаційної роботи.

Цінність для лікарів практичних закладів охорони здоров'я представляють чіткі, зрозумілі, актуальні рекомендації, наведені здобувачем.

Таким чином, за структурою і об'ємом дисертаційна робота не викликає зауважень.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Основні результати дослідження висвітлені у 18 наукових працях, зокрема у 6 статтях, з яких: 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (4 – одноосібних), 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus, 1 державному деклараційному патенті України на корисну модель та 11 тезах доповідей.

### **Зауваження і запитання**

Після детального ознайомлення із дисертаційною роботою виникло наступне зауваження: таблицю 5.1.1 «Показники ехокардіографії в обстежених осіб» доцільніше було би викласти у додатках із урахуванням її обсягу.

Варто зауважити, що зауваження не носить принциповий характер та не впливає на цінність проведеного дослідження як завершеної науково-дослідної праці, виконаної на високому науково-методичному рівні.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання:

1. Із усього різноманіття показників ендотеліальної дисфункції чому вами було досліджено вміст саме ендотеліну-1?
2. Обґрунтуйте здійснення спроби оптимізації лікування саме у хворих на артеріальну гіпертензію та супутній цукровий діабет 2-го типу?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Чернацької Ольги Миколаївни на тему «Ендотеліальні, структурно-функціональні та імунезапальні аспекти метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2-го типу та їх корекція», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби, є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею, у якій зазначено нове вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини – удосконалено діагностику і лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу на підставі комплексного вивчення зв'язку між показниками функціонального стану ендотелію, нирок, серця, маркерами імунного запалення, урикемією, проатерогенною спрямованістю.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, їх результатами, висновками і практичними рекомендаціями дисертаційна



робота Чернацької О. М. повністю відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року та № 656 від 19.08.2015 року, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри  
терапії, ревматології та  
клінічної фармакології  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України  
д.мед.н., професор



О. А. Опарін