

ВІДГУК

офіційного опонента заступника директора з наукової роботи, завідувача відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань, Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», доктора медичних наук, професора Колеснікової Олени Вадимівни на дисертаційну роботу доцента кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України Немцової Валерії Даниїлівни «Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби»

Актуальність дослідження

За даними ВООЗ у XXI сторіччі у розвинутих країнах 80% смертей будуть пов'язані більш ніж 3-ма групами неінфекційних захворювань. І лідируючими залишаються серцево-судинні захворювання та їх ускладнення. Серед останніх, гіпертонічна хвороба (ГХ) стає чинником ризику передчасної смертності бо її поширеність, згідно з останніми статистичними даними перевищує 60% в групах осіб старше 60 років. Приріст її розповсюдженості на 20% відзначається в разі наявності у пацієнта цукрового діабету 2 типу (ЦД-2). У свою чергу, наявність ГХ і ЦД-2 збільшують в популяції кількість пацієнтів з ознаками субклінічного гіпотиреозу (СГ), який, на превеликий жаль, часто залишається недіагностованою патологією.

Тому і до сих пір зберігають свою актуальність слова президента Європейського товариства з профілактичної медицини Professor Michl Komajda, промовлені в 2013 році, який сказав: «Ми стурбовані тим, що період прогресу в лікуванні досягає своїх межі ... Населення старіє, і відбувається накопичення коморбідних станів, таких як діабет і ожиріння, які впливають на перебіг серцево-судинних захворювань».

Наявність мультиморбідності у одного пацієнта неправильно вважати з точки зору профілактичної медицини проблемою тільки осіб похилого віку. Основна цільова група профілактики мультиморбідності і її прогресування - це особи працездатного віку, це ті пацієнти, у яких необхідно встигнути скоригувати фактори ризику, сукупний вплив яких може привезти до несприятливих наслідків, що чітко простежується в рецензованій роботі – це порівняння основних кардіометаболічних показників, показників ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення в вікових категоріях 44-60 роки та більш 60 років.

Механізми, які об'єднують розвиток різних, на перший погляд, патологічних станів – ГХ, ЦД-2 та СГ, не випадкові, вони, ймовірно, перетинаються в загальних реакція системного запалення, ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, які накопичуються зі збільшенням тривалості життя людини.

За прогнозами міжнародних експертів загалом у світі число осіб старше 65 років досягне к 2030 року 973 млн., тобто порівняно з 2020 роком збільшиться більш ніж на 500 млн. Вік - один з найбільш важливих факторів ризику багатьох захворювань з несприятливим для життя прогнозом, в тому числі і серцево-судинних. Тому оцінка темпів старіння при наявності більше двох захворювань набуває все більшої уваги, тому що це дозволяє оцінити розвиток передчасного старіння і більше того, вплив передчасного старіння на кардіоваскулярний ризик (КВР), що може стати визначальним інструментом впливу на поліпшення здоров'я і зниження показників захворюваності та смертності населення в цілому.

Оскільки багато ефектів судинного старіння можуть бути відстрочені або ослаблені змінами в способі життя, або доступними в даний час лікарськими засобами з антиейджинговою дією, то дослідження в цьому напрямку є перспективними і з точки зору покращення прогнозування ризиків захворювань, які пов'язані з передчасним старінням. Тому, стає очевидним, що в умовах мультиморбідності неможливо і напевно не потрібно

створювати рекомендації на всі ймовірні комбінації коморбідності. Ось чому стратегія не тільки ранньої діагностики для своєчасного призначення лікувально-профілактичних заходів, але і пацієнт-орієнтований підхід набуває особливої актуальності, оскільки не тільки впливає на тривалість життя, але і покращує її якість.

З урахуванням вищезазначеного, дисертаційна робота Немцової Валерії Данилівни визначається актуальністю напрямку дослідження. Узагальнення наведених фактів свідчить, що комплексне визначення клініко-патогенетичних механізмів, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення та процесів судинного старіння у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2) й субклінічним гіпотиреозом (СТ) з подальшим встановленням предикторів несприятливого перебігу, факторів ризику розвитку ускладнень у коморбідного хворого є підґрунтям розробки нової діагностичної та терапевтичної стратегії, актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини та зумовлює своєчасність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України: «Оптимізувати діагностику артеріальної гіпертензії та виявлення субклінічного ураження органів-мішеней в осіб молодого віку» (номер державної реєстрації 0112U002385) (2013-2016 рр), «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (номер державної реєстрації 0118U000923) (2016-2019 рр.). У межах зазначених тем здобувачкою проведено обстеження досліджуваних, аналіз та

статистична обробка отриманих даних, узагальнення результатів дослідження та підготовка матеріалів до друку.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, визначається репрезентативністю вибірки, використанням інформативних та адекватних методів дослідження та статистичного опрацювання наукових результатів, що відповідають меті і завданням роботи. Отримані дані систематизовані і описані здобувачкою, яка особисто здійснила відбір, клінічне обстеження та лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом, провела статистичну обробку фактичного матеріалу, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Методологія та дизайн роботи чітко визначені, мета та завдання дослідження реалізовані, висновки і практичні рекомендації цілком логічно впливають з отриманих результатів. Дисертаційну роботу виконано на достатній кількості хворих. На позитивну оцінку заслуговує високий рівень обґрунтованості кількісного наповнення груп досліджуваних, а також чітке визначення правових та метрологічних аспектів дослідження. Загальне клінічне обстеження пацієнтів та верифікація діагнозів відповідає чинним протоколам. Вищевикладене засвідчує, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації є науково обґрунтованими та достовірними. Отже робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідно до вимог, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Наукова новизна

Здобувачем розроблена концепція оптимізації ранньої діагностики, прогнозування перебігу й диференційованої терапевтичної тактики у хворих

з поєднаним перебігом ГХ, ЦД-2 та СГ на підставі дослідження гормонально-метаболічних і антропометричних показників та процесів судинного старіння.

Встановлено вікові особливості ліпідного, вуглеводного, тиреоїдного обмінів, окисдантно-антиоксидантного балансу, ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення й процесів судинного старіння у хворих на ГХ та ЦД-2 залежно від наявності СГ. Залежно від наявності СГ у хворих на ГХ та ЦД -2 визначено темпи прискореного старіння, які розгортаються на тлі змін гормонально-метаболічного характеру та процесів судинного старіння.

Установлено діагностичну та прогностичну цінність довжини теломер як біомаркера серцево-судинного ризику в пацієнтів різних вікових груп з ГХ, ЦД-2 без порушення функції ЩЗ та за наявності СГ.

Уперше запропоновано метод оцінювання вираженості й прогресування окисдативного стресу в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД-2 та СГ шляхом комплексного аналізу лабораторних показників (рівень ТТГ, малонового діальдегіду, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-OH-dG), тіолових груп, активність глутатіонпероксидази), рівнів систолічного артеріального тиску й інформації щодо вживання статинів.

Вперше засвідчено, що в разі поєданого перебігу ГХ, ЦД-2 і СГ рівні ТТГ у діапазоні 6,1 - 10,00 мкМО/мл (>6,0 мкМО/мл для більшості чинників) надають більш виражений негативний вплив на маркери КВР, ніж нижчі значення цього показника.

Доповнені дані щодо наявності довшої довжини теломер (ДТ) крові та клітин букального епітелію у випадку нормалізації визначених модифікованих чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ та ЦД-2 переважно при відсутності порушення функціонального стану щитовидної залози.

Науково обґрунтовано доцільність залучення левотироксину до комплексного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД-2 та СГ для

зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок покращення гормонально-метаболічних, антропометричних факторів та процесів судинного старіння.

Уперше запропоновано науково обґрунтовану багатфакторну модель прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ у поєднанні із ЦД-2 без порушення функції ЩЗ та за наявності СГТ на підставі нових даних про прогностичну значущість: ХС ЛПВЩ, НОМА-IR, глюкози крові натще, циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітини, ХС ЛПНЩ, 8-ОН-dG плазми та відносної ДТ крові (при відсутності порушення функції ЩЗ) і рівней ТТГ, САТ, ПАТ, 8-ОН-dG плазми, васкулоендотеліального фактору росту (ВЕФР) та відносної ДТ крові й клітин букального епітелію (за наявності СГТ).

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України на винахід: Спосіб прогнозування розвитку та ступеня оксидативного стресу: пат. на винахід №120486 Україна: МПК G01N33/50(2006.01) / Висоцька О.В., Немцова В.Д., Страшненко Г.М., Харківський національний університет радіоелектроніки; заявл. 21.12.2018; опубл.10.12.2019. Бюл. № 23., державним патентом України на корисну модель «Спосіб діагностики порушень антиоксидантної системи у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу» № 125567 Україна: МПК G01N33/49(2006.01) / Біловол О.М., Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А., Харківський національний медичний університет; заявл. 27.12.2017; опубл.10.05.2018. Бюл. № 9.

Практичне значення результатів дослідження

В клінічну практику запроваджено ранню оцінку наявності СГ у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД-2, урахування якої дає можливість лікарям загальної практики – сімейної медицини вчасно вплинути на гормонально-метаболічні зміни, темпи прогресування цих захворювань та попередити розвиток серцево-судинних ускладнень. Доведена необхідність включення до

загального плану обстеження хворих з ГХ, ЦД-2 в поєднанні із СГ ранніх діагностичних критеріїв прогресування й додаткових предикторів формування ризику серцево-судинних ускладнень: ТТГ, САТ, ПАТ, 8-ОН-dG плазми, ВЕФР та довжини теломер, що сприяє покращенню ранньої діагностики за умови цієї коморбідності.

В якості предиктора перебігу та серцево-судинного прогнозування у хворих з поєднаним перебігом ГХ, ЦД-2 та СГ, запропоновано визначення довжини теломер.

Для попередження розвитку та прогресування серцево-судинних ускладнень в пацієнтів з ГХ, ЦД-2 в поєднанні із СГ рекомендується додаткове призначення замісної терапії левотироксином на тлі комплексної стандартної антигіпертензивної, антидіабетичної терапії та статинотерапії за відсутності нормалізації ендотеліальної дисфункції, хронічного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії та гіперглікемії.

Застосування розрахунку прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з ГХ та ЦД-2 залежно від наявності СГ дозволяє лікарям-терапевтам, сімейним лікарям поліклінічних та стаціонарних відділень проводити не тільки своєчасне призначення комплексного лікування та й попередити розвиток серцево-судинних подій.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я Тернопільської, Львівської, Чернівецької, Сумської, Івано-Франківської та Харківської (включаючи Валківську, Богодухівську Краснокутську, Золочівську центральні районні лікарні) областей України, а також у відділ артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків). Також основні результати дисертації доповідались на українських та міжнародних наукових конгресах та конференціях.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота В.Д. Немцової відповідає чинним вимогам ДАК України, текст написано державною мовою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень (6), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків (9), практичних рекомендацій (4), списку використаної літератури, що містить 421 джерело (131 кирилицею та 290 латиницею), додатків. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 410 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 82 таблицями та 18 рисунками.

У вступі автором обґрунтовано обраний напрямок дослідження і тему, чітко сформульовані мета і завдання, викладена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, визначено особистий внесок, структуру та повноту викладених матеріалів, наведено дані щодо апробації та впровадження результатів роботи.

В Огляді літератури проведена систематизація сучасних даних про стан проблеми ГХ та ЦД-2 в різних вікових групах, роль СГ як додаткового фактора ризику прогресування ГХ з ЦД-2, визначено місце передчасного судинного старіння як фактору прогресування та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Проаналізовано сучасні підходи до лікування та профілактики, що впливають на різні ланки прогресування ГХ в поєднанні з ЦД-2 та СГ.

Розділі 2 присвячений висвітленню матеріалів та методів дослідження, дизайну, критеріїв включення та виключення пацієнтів.

У розділі 3 проаналізовано клініко-метаболічні особливості ГХ в поєднанні з ЦД-2 без порушень функції щитоподібної залози та при наявності СГ та наведена оцінка біологічного віку та темпів старіння у зазначеної категорії хворих.

Розділ 4 відображає оцінку оксидативного стресу у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД-2 без порушення функції щитоподібної залози та з СГ з визначенням впливу діагностичних маркерів оксидативного стресу на

біологічний вік[®] та процеси старіння та наведено спосіб визначення прогресування оксидативного стресу у досліджуваних пацієнтів.

У розділі 5 представлено оцінку стану судинного ендотелію з визначенням діагностичного значення васкулоендотеліального фактора росту та десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин, значення рівнів СРП та ФНП-а як маркерів хронічного системного запалення та доведено їх вплив на функцію ендотелію у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД-2 без порушення функції щитоподібної залози та з СГ.

Розділ 6 присвячений оцінці змін ДТ як маркера ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, взаємозв'язку ДТ та факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД-2 без порушення функції щитоподібної залози та з СГ.

Створення ґрунтовних моделей індивідуалізованого прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД-2 без порушення функції щитоподібної залози та з наявністю СГ продемонстровано в розділі 7, яке базується на застосуванні сучасного статистичного апарату можливостей.

Розділ 8 ретельно представляє вплив статинотерапії на показники метаболічних процесів, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, ДТ у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД-2 з нормальною функцією щитоподібної залози та додаткового призначення замісної терапії левотироксином при наявності СГ.

Фіналізує уявлення власних результатів 9 розділ з представленням алгоритму комплексної діагностики та призначення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД-2 залежно від функціонального стану щитоподібної залози, що дозволяє на підставі персоналізованого підходу до оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та індивідуалізованого терапевтичного втручання покращити прогноз та перебіг захворювань у хворих при даній коморбідній патології.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач представляє обговорення отриманих даних, узагальнює їх відповідно до діючих поглядів і сучасних рекомендацій, стосовно ранньої діагностики та лікування хворих ГХ в поєднанні з ЦД-2 та СГ та застосування алгоритмів прогнозування.

Результати дисертаційної роботи висвітлено у 9 висновках, які відповідають поставленій меті та завданням дисертації.

Сформульовані автором практичні рекомендації змістовні, детальні та мають практичне застосування в клінічній практиці.

Повнота викладання результатів дослідження в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційного дослідження викладено у 43 наукових працях, з яких 23 статті (9 – одноосібно), з них 20 статей опубліковані у фахових виданнях України, та 5 статей – у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз, 18 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 державний патент України на винахід, 1 державний патент України на корисну модель. Результати дослідження і основні наукові положення викладені в опублікованих працях та авторефераті, цілком відповідають тим, що наведені у дисертаційній роботі.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи

Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи немає. На мою думку:

1. У розділі «Методи дослідження» приклад анкети, щодо суб'єктивної оцінки стану здоров'я слід було б віднести в Додатки, щоб не перевантажувати основний зміст.
2. Дисертація містить велику кількість таблиць. Так, таблиці Розділів 3, 4, які стосуються кореляційних зв'язків досліджуваних показників містять дані про низький ступень коефіцієнта кореляції, які можна було б представити у

вигляді описової статистики або опустити взагалі, тому що з огляду на мнофакторність впливів при коморбідних стану, ця інформація є несуттєвою. Також таблиці, які відображають порівняльний аналіз досліджуваних показників містять дані, які не продемонстрували статистично достовірної різниці і могли бути описані в тексті, що дозволило б зменшити їх громіздкість.

3. Дисертантом отримано цікаві і нові дані, які мають велике теоретичне і практичне значення, але на жаль вони не впроваджені в навчальний процес на профільних кафедрах.

Зазначені зауваження не носять принципового характеру та не позначається на загальній позитивній оцінці дисертації.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. Чому наявність СГ у хворих ГХ та ЦД-2, за результатами Ваших досліджень, не впливало на темпи прогресування старіння? Яка існує думка міжнародних експертів з цього приводу?
2. Чи зазначався згідно результатам Ваших досліджень вплив ступеня компенсації вуглеводного обміну на показники оксидативного стресу у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД-2? Якщо так, то, чим Ви можете це пояснити?
3. Згідно з отриманими Вами даними в групі пацієнтів ГХ з ЦД-2 та СГ збільшувався ризик кардіоваскулярних ускладнень. Чи не вивчалися Вами анамнестичні дані з урахуванням факторів ризику, які могли б вносити свій незалежний внесок у збільшення числа пацієнтів з кардіоваскулярними ускладненнями?
4. Які, на Вашу думку, механізми, лежать в основі подовшення ВДТ під впливом лікуванням статинами пацієнтів ГХ з ЦД-2 та СГ?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Немцової Валерії Даниїлівни «Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом» є

завершеною науковою працею, що практично вирішує актуальне питання сучасної внутрішньої медицини удосконалення ранньої діагностики, прогнозування перебігу й диференційованої лікувальної тактики хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу на підставі комплексного вивчення гормонально-метаболических, антропометричних показників, маркерів ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу й процесів судинного старіння. За обсягом проведених досліджень, сучасністю та інформативністю використаних методів, актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значимістю дисертація Немцової В.Д. повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», що затверджено постановою Кабінету Міністрів України №2 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами), що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

заступник директора з наукової роботи,

завідувач відділу вивчення процесів

старіння і профілактики

метаболическо-асоційованих захворювань,

Державної установи «Національний інститут

терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

О.В. Колеснікова

