

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктора медичних наук, професора Коржа Олексія Миколайовича на дисертаційну роботу Немцової Валерії Данилівни на тему: «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 фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина)

Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія (АГ) – це прогностично несприятливі фактори, що визначають серцево-судинний ризик, таких патологічних станів, як ішемічна хвороба серця (ІХС), ожиріння, дисфункція міокарда та інших, які трансформується у хронічну серцеву недостатність (ХСН).

Артеріальна гіпертензія (АГ) - одне з найпоширеніших захворювань системи кровообігу. Незважаючи на досягнення у діагностиці та наявності великої кількості антигіпертензивних препаратів, контроль артеріального тиску (АТ) залишається незадовільним в Україні. Проблема відсутності контролю АТ, є однією з найбільш актуальних у клінічній кардіології і займає провідне місце у зв'язку з високими показниками поширеності, захворюваності, інвалідизації та смертності працездатного населення України, а також великими фінансовими витратами на лікування та реабілітацію хворих. Однією з причин недостатнього контролю АТ є коморбідні стани. Набуває актуальності вивчення особливостей перебігу АГ у поєднанні перебігу з тиреоїдною дисфункцією у зв'язку зі зростанням її поширеності.

У сучасній літературі недостатньо публікації з цієї проблематики. Також недостатньо висвітлені питання, присвячені ремоделюванню у хворих на АГ на тлі тиреоїдної дисфункції та ймовірності регресу структурно-функціонального стану серця при досягненні цільового рівня АТ та еутиреозу.

При ЦД 2 типу у хворих із серцево-судинною патологією головну роль в розвитку та прогресуванні ІР і різних її проявів відіграє жирова тканина, яка синтезує адипокіни, що володіють різними локальними, периферійними та центральними ефектами. Адипокіни впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, згортання, імунітету, ангіогенезу, утворення кісткової тканини, пухлинного росту та ін.

Складна взаємодія між ендотеліальною дисфункцією (ЕД), порушенням метаболічних процесів, розвитком інсулінорезистентності й оксидативного стресу (ОС) може мати ключове значення для зв'язку між субклінічною гіпофункцією ЩЗ на тлі ГХ та ЦД2Т і ризиком розвитку ССУ. Для попередження розвитку серцево-судинних подій та їх ускладнень у хворих на поєднаний перебіг ГХ, ЦД2Т та СГТ суттєвим є виявлення ранніх предикторів, до яких можуть бути віднесені маркери ЕД: васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР), циркулюючі десквамовані ендотеліальні клітини (ЦДЕК); маркер хронічного запалення – С-реактивний протеїн (СРП) та фактор некрозу пухлин – α (ФНП- α); маркери ОС, у тому числі маркер окисного пошкодження ДНК – 8-гідрокси-2'-деоксигуанозин (8-ОН-dG), маркер судинного старіння – довжина теломер, сукупний вплив яких за умови цієї коморбідної патології вивчено недостатньо.

Ще одним чинником, що модифікує зв'язок СГТ із серцево-судинними порушеннями, може бути вік, тому, уточнення його ролі як чинника, здатного, разом з рівнем ТТГ, модифікувати дію СГТ на серцево-судинну систему, є актуальним.

З урахуванням вищезазначеного є актуальним вивчення гормонально-метаболічних особливостей та судинних маркерів розвитку й перебігу ГХ у

поєднанні із ЦД2Т та СГТ з подальшим аналізом предикторності, що дозволить суттєво оптимізувати ранню діагностику й індивідуалізувати стратегію лікувально-профілактичних заходів щодо розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів з цією коморбідною патологією. Вищенаведене обґрунтовує актуальність обраної теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом 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» (державний реєстраційний номер 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» (державний реєстраційний номер 0118U000923) (2016-2019 рр.). Здобувачкою здійснено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Дисертантка брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність

Наукові положення в дисертаційній роботі Немцової В.Д., висновки, рекомендації обґрунтовані та достовірні. Вони ґрунтуються на правильному доборі груп обстежених, достатній кількості обстежених (355 осіб) з використанням адекватних визначеним завданням, методів дослідження, застосуванням статистичної обробки отриманих результатів, аналізі кореляційних зв'язків між показниками.

При обстеженні хворих було застосовано сучасні класифікаційні критерії для верифікації патологій, що вивчалися. Використані схеми медикаментозної корекції ГХ проводилися відповідно протоколів обстеження та надання медичної допомоги при ІХС та СГТ.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів

Автором визначено особливості гормонально-метаболічних змін та процесів судинного старіння у хворих з коморбідною патологією, яка включає гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу без порушення функції щитоподібної залози або з субклінічним гіпотиреозом, залежно від вікової групи.

Розроблено концепцію оптимізації ранньої діагностики, прогнозування перебігу й диференційованої терапевтичної тактики у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу на підставі дослідження гормонально-метаболічних і антропометричних показників та процесів судинного старіння.

Уперше запропоновано метод оцінювання вираженості й прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу шляхом комплексного аналізу лабораторних показників (рівень тиреотропного гормона, малонового діальдегіду, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину, тіолових груп, активність глутатіонпероксидази), рівнів систолічного артеріального тиску й інформації щодо вживання статинів.

Науково обґрунтовано доцільність залучення левотироксину до комплексного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД2Т та СГТ для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок покращення гормонально-метаболічних, антропометричних факторів та процесів судинного старіння.

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 одержаних результатів

Упроваджено ранню оцінку наявності СГТ у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т, урахування якої дає можливість лікарям вчасно вплинути на гормонально-метаболічні зміни, темпи прогресування цих захворювань та попередити розвиток серцево-судинних ускладнень. Визначено, обґрунтовано та апробовано клініко-лабораторні критерії серцево-судинного ризику для пацієнтів з ГХ, ЦД2Т в поєднанні із СГТ, які дають змогу лікарю загальної практики - сімейної медицини, терапевту, ендокринологу здійснити персоніфікований підхід до терапії з метою покращити прогнозування та зменшити КВР.

Установлено ранні діагностичні критерії прогресування й додаткові предиктори формування ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з ГХ, ЦД2Т в поєднанні із СГТ: ТТГ, САТ, ПАТ, 8-ОН-dG плазми, ВЕФР та довжина теломер, що сприяє покращенню ранньої діагностики за умови цієї коморбідності.

Обґрунтовано доцільність поглибленого обстеження хворих на ГХ, ЦД2Т та СГТ з визначенням оксидативного стресу і довжини теломер на тлі статинотерапії, що дозволяє лікарям-терапевтам та лікарям загальної практики – сімейної медицини покращити діагностику метаболічних розладів і прогнозування несприятливого перебігу під час зазначеної патології. Запропоновано визначення довжини теломер не тільки як чинника

«судинного старіння», але і як предиктора перебігу та серцево-судинного прогнозування у хворих з поєднаним перебігом ГХ, ЦД2Т та СГТ..

Показаною є доцільність додаткового 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 в пацієнтів з ГХ, ЦД2Т в поєднанні із СГТ, що дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров'я попередити розвиток та прогресування серцево-судинних ускладнень у цій категорії хворих.

Застосування розрахунку прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з ГХ та ЦД2Т залежно від наявності СГТ дозволяє лікарям-терапевтам, сімейним лікарям поліклінічних та стаціонарних відділень проводити своєчасне призначення комплексного лікування для попередження прогресування захворювань і розвитку серцево-судинних подій.

Основні результати дослідження впроваджені в практичну роботу відділень «Тернопільської університетської лікарні» Тернопільської обласної ради (м.Тернопіль), КП «Львівський обласний спеціалізований центр радіаційного захисту населення» (Львів), КУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м.Чернівці), Сумської центральної районної клінічної лікарні (м.Суми), Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м.Івано-Франківськ), Валківської центральної районної лікарні (Харківська обл.), Богодухівської центральної районної лікарні (Харківська обл.), Коломацької центральної районної лікарні (Харківська обл.), Краснокутської центральної районної лікарні (Харківська обл.), Кіровоградської обласної лікарні (Харківська обл.), Золочівської центральної районної лікарні (Харківська обл.), Балаклійської центральної районної лікарні (Харківська обл.), відділення гіпертензій ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків).

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій

За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові праці, зокрема 22 статті (9 одноосібно), з них 20 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей в іноземних журналах, 5 статей у журналах, включених до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 державний патент України на винахід, 1 державний патент України на корисну модель, 17 тез на науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і конгресах.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена українською мовою на 405 сторінках. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, у яких подано клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 18 рисунками та 82 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 50 сторінках, містить 421 джерело, із яких 131 – кирилицею та 290 – латиницею.

Аналіз та узагальнення результатів обґрунтовано та лаконічно представлено, при цьому висвітлюючи основні результати дослідження.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження. Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК, написана досить лаконічно, українською мовою. Основні положення дисертації відображено в опублікованих роботах.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає.

Аналіз дисертаційної роботи Немцової В.Д. дозволяє дати позитивну оцінку даній роботі та заключити, що дослідження є пріоритетним і актуальним.

У ході аналізу наукового дослідження виникли окремі питання, які є цікавими для дискусії:

1. Чому Ви вважаєте, що покращення показників, які характеризують процеси старіння, в групі пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічним гіпотиреозом відбувалось саме за рахунок додаткового призначення левотироксину, а не метформіну, який приймали всі ваші хворі з цукровим діабетом?

2. Як Ви можете пояснити поглиблення оксидативного стресу під впливом статинотерапії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу?

3. Як Ви можете пояснити відсутність гендерних відмінностей в групах з коморбідною патологією практично по всім досліджувальним показникам?

Висновок

Дисертаційна робота Немцової Валерії Данилівни на тему: «Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати в медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, у якому вирішено важливу проблему 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, антропометрических показателей, маркеров эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и процессов сосудистого старения.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю та статистичною значущістю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та №656 від 19 серпня 2015 року, а її автор Немцова Валерія Данилівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

**Офіційний опонент,
завідувач кафедри
загальної практики – сімейної медицини
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д.мед.н., професор**

Підпис  засвідчую
Вчений секретар

