

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, доктора медичних наук, професора Катеренчука Івана Петровича про дисертаційну роботу Шелеста Бориса Олексійовича на тему: «Клініко-патогенетичні особливості та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, оптимізація терапевтичних підходів» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина)

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я всіх розвинутих країн світу. Їх характеризує значне поширення, підвищений рівень інвалідації та смертності хворих.

Коморбідність і синтропічність захворювань внутрішніх органів – фактично існуючі та надзвичайно проблематичні питання сучасної медичної науки та практики. Гіпертонічна хвороба (ГХ), всупереч певному успіху в вивченні її патогенезу, клініки та лікування, залишається одним із розповсюджених та прогностично несприятливих серцево-судинних захворювань як в Україні, так і в усьому світі. Останнім часом значну увагу приділяють проблемі поєданого перебігу ГХ, обтяженої різними факторами ризику, серед яких провідне місце займають прояви цукрового діабету 2 типу й абдомінальне ожиріння. Така асоціація значно підвищує ризик ускладненого перебігу захворювання, що обумовлено більш швидким розвитком уражень органів-мішеней внаслідок синергічного негативного впливу даних станів.

Тому своєчасна діагностика та ефективне лікування хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням тісно пов'язані з визначенням патогенетичних факторів та пошуком новітніх схем лікування. Поєднання таких синдромів є тригерним фактором

патофізіологічного каскаду, що асоціюється з розвитком та прогресуванням серцево-судинних ускладнень.

Світові медичні дані показують невизначеність питань розвитку і прогресування гіпертонічної хвороби з метаболічними порушеннями. За даними низки досліджень порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету зі збільшенням концентрації маркерів запалення сироватки крові виявлено на початкових етапах розвитку ГХ на ранніх стадіях ураження стінки судин при артеріальній гіпертензії. Доведеним на сьогодні є роль підвищеної активності деяких прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α та ін.) у процесах патологічного ремоделювання серцево-судинної системи при ГХ. Разом з тим, роль низки цитокінів у цих процесах залишається мало вивченою.

Серед адипокінів, які описані в останні роки, особливу увагу привертають маркери запалення, до яких відносять хемерин і адропін. Так, існують експериментальні дослідження щодо ролі цих цитокінів у формуванні серцево-судинної патології та метаболічних розладів. Можливо, вони являються маркерами активації запального процесу. І, саме тому, результати подальших досліджень дозволять на практиці використовувати їх як мішень для терапевтичного впливу у хворих на ГХ з поліморбідною патологією. Водночас кількість клінічних досліджень зостається обмаль, а отримані дані потребують уточнення.

Таким чином, поглиблене дослідження синергічних та антагоністичних клініко-патогенетичних механізмів прогресування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням залишається однією із найбільш актуальних проблем сучасної медицини, розв'язанню яких і направлена ця робота. У зв'язку з не вирішеністю проблеми адекватного лікування АГ продовжуються пошуки як нових антигіпертензивних препаратів, так і удосконалюються підходи і стратегії проведення терапії АГ. Час показав, що монотерапія ефективна лише в обмеженій частині хворих, більшість пацієнтів повинні отримувати комбіновану антигіпертензивну

терапію, особливо у хворих з поліморбідною патологією, насамперед з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням. Саме цим питанням присвячена дисертаційна робота Шелеста Б.О., що обумовлює її актуальність і сучасність.

Зв'язок роботи дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами

Напрямок роботи входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику за хронічного обструктивного захворювання легень» (державний реєстраційний № 0116U004989), 2015–2018 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брав участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота характеризується чітким, послідовним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу, детальним обговоренням основних моментів та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані.

Дизайн дослідження обрано вдало. Він досить чітко окреслює коло поставлених завдань. Обсяг груп у дослідженні відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів. Дослідні групи пацієнтів ретельно відібрано, хворі обстежені за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що є повністю адекватним для отримання необхідних результатів дослідження та їх правильного тлумачення. Одержані результати

є об'єктивними та статистично вірогідними. У цілому, робота є комплексним дослідженням, у котрому на підставі комплексного вивчення значення жирової тканини, дисфункції ендотелію, біомаркерів запалення, ліпідного, вуглеводного профілів і гемодинамічних показників, сигнальних пептидів хемерину й адропіну розроблено нові заходи, які спрямовані на оптимізацію ефективності діагностики, прогнозування перебігу й індивідуалізацію лікування хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням.

Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки обґрунтовані, відповідають поставленим меті та задачам.

Ключові положення та результати дисертаційної роботи було широко представлено на вітчизняних та закордонних медичних форумах, здійснено впровадження одержаних результатів у практику закладів охорони здоров'я України, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень і висновків роботи.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Докторська робота викладена на 404 сторінках машинописного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу «матеріали та методи», восьми розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури (складає 412 джерел). Робота проілюстрована 71 рисунком та 67 таблицями.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота Шелеста Б.О. повністю відповідає чинним вимогам МОН України. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображують важливу та повноцінно викладену дисертаційну роботу.

Згідно з вимогами до оформлення дисертацій (Наказ МОН України № 40 від 12.01.2017 р.) для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації

подано анотації державною та англійською мовами, у яких стисло представлено результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань і методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами; наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

В огляді літератури наведено ретельний аналіз літературних даних щодо проблем поліморбідності, сучасні уявлення про патогенетичні основи розвитку та прогресування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з ожирінням. Зокрема, в огляді висвітлено значення жирової тканини, нові маркери ранньої діагностики у даної когорти хворих, сучасні підходи до лікування. Отже, аналіз представленого огляду літератури свідчить про те, що автор ретельно опрацював усю доступну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження з переважним аналізом джерел іноземних авторів. Наведений матеріал досить повно та критично розкриває сучасний рівень знань щодо особливостей коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу й ожиріння, вказує на високий рівень ерудиції автора.

У другому розділі представлено характеристику об'єктів дослідження, використаних автором методичних підходів і конкретних методик. Розділ дисертаційної роботи дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих і висвітлює лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що були використані в роботі.

Третій розділ дисертаційного дослідження присвячений визначенню особливостей структурно-функціональних змін при гіпертонічному ремоделюванні лівого шлуночка в обстежених хворих, вивчалися показники

кардіогемодинаміки і ремоделювання судин в залежності від поліморбідних компонентів. Виклад матеріалу в даному розділі систематизований.

Четвертий розділ висвітлює особливості змін ендотеліальної функції при гіпертонічній хворобі на тлі порушень вуглеводного та ліпідного обміну у залежності від наявності цукрового діабету 2 типу й ожиріння. Наведені таблиці та рисунки ілюстративні, оформлені згідно сучасним вимогами, значно полегшують сприйняття та розуміння фактичного матеріалу.

У п'ятому розділі представлено результати, щодо значення маркерів запалення як факторів прогресування метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням, що беруть участь в регуляції змін жирової тканини та виявлений характер їх взаємовідносин із цими компонентами.

Шостий розділ містить дані про нові маркери прогресування гіпертонічної хвороби з поліморбідною патологією. Зокрема, встановлено значення хемерину та адропіну в розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, ожиріння, структурно-функціональних змінах міокарда лівого шлуночка, метаболічних порушеннях, змінах ендотеліальної функції, маркерів запалення, уражень органів-мішеней.

У сьомому і восьмому розділах визначаються основні маркери раннього прогресування гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу і ожирінням та виділяються предиктори такого прогресування.

У дев'ятому розділі показана оцінка якості життя у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням по опитувальнику SF-36.

У десятому розділі обґрунтовано можливості терапевтичної стратегії та фармакологічної корекції проявів гіпертонічної хвороби поєднаної з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням і показано переваги застосування фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень і співвідносить їх з літературними даними, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, мають переконливе теоретичне та практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Список літератури оформлений згідно з новими бібліографічними вимогами. Переважають джерела останніх 5 років. Дисертацію викладено грамотною науковою мовою з використанням загальноприйнятих медичних термінів.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів

Докторська робота Б.О.Шелеста являє собою оригінальне по своєму задуму дослідження, виконане на достатньо великому клінічному матеріалі.

У дисертаційній роботі показано особливості клінічних проявів синтропічності гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу й ожиріння, зокрема, вищу частоту тяжкості у порівнянні з ізольованою гіпертонічною хворобою.

Установлено, що поліморбідність гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу й ожиріння призводить до більш значущих порушень вуглеводного обміну за рахунок збільшення рівнів глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну та інсуліну. Доведено, що ожиріння є потенціатором конституційних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу, а їх синтропічний перебіг є індуктором порушень ліпідного обміну атерогенного характеру.

Дисертантом проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення рівня хемерину й адропіну, показників ліпідного та вуглеводного обміну, антропометричних параметрів, клінічних характеристик у хворих на ГХ, що асоційована з ожирінням і ЦД 2 типу. Отримано результати, що свідчать про значення дисфункції ендотелію, імунозапальних процесів у патогенезі ГХ та найбільшу їх виразність за наявності поєднання з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням. Показано найбільш сприятливий клінічний перебіг захворювання у кластерах з найнижчими значеннями хемерину і підвищеними значеннями адропіну.

Автором представлено розв'язання проблеми патогенетичних особливостей і терапевтичних аспектів прогресування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням. Показано значення сигнальних пептидів хемерину й адропіну в механізмах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу й ожиріння та проведена їх оцінка в прогресуванні зазначеної патології. Проведене порівняльне дослідження та показано взаємозв'язок між нейрогуморальними (чинники вуглеводного і ліпідного обмінів) та гемодинамічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Окреслено ефективність застосування різних схем комбінованої терапії за умов позитивного впливу на досліджувані показники в обстежених хворих. Для лікування хворих на ГХ, яка поєднана з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням, розроблена фіксована 3-х компонентна схема гіпотензивних препаратів: периндоприл, індапамід і амлодипін.

Наукова новизна підтверджена 3 Патентами України на корисну модель і Патентом на винахід.

Практичне значення одержаних результатів

Дисертаційна робота має високу практичну значущість, яка полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми поліморбідності гіпертонічної

хвороби, цукрового діабету 2 типу й ожиріння і на підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну стратегію, запобігати виникненню ускладнень і прогресування цієї поєднаної патології, що сьогодні є дуже важливим для практичної медицини.

Практичне значення результатів дослідження твердить на тому, що у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням проведення комплексного обстеження з оцінюванням параметрів серцево-судинного ризику визначення по розподілу концентрації хемерину й адропіну сироватки крові дає змогу розширити можливості ранньої діагностики та покращення прогнозування клінічного перебігу, що запобігає розвитку ускладнень та інвалідизації хворих зазначеної когорти.

Доведена ефективність та запроваджена в практику фіксована 3-х компонентна схема гіпотензивної терапії у хворих на ГХ, яка поєднана з ЦД 2 типу й ожирінням.

Практичне значення результатів дослідження підтверджується Інформаційним листом Міністерства охорони здоров'я України по «Оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію на фоні ожиріння» (2017 р.).

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського. Національної академії медичних наук України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської студентської лікарні, кардіологічних відділень стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного

кардіологічного диспансеру, КЗОЗ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя.

Результати дисертації включені до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів, студентів 5 і 6 курсів медичного факультету Харківського національного медичного університету.

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

За матеріалами докторської дисертації опубліковано 53 наукових роботи, у тому числі, 24 статті (18 – одноосібно) у наукових журналах, з яких 16 – у регламентованих як фахові видання України, 8 статей у виданнях іноземних держав, 8 – статей, які входять в наукометричні бази SCOPUS та/або Web of Science, 25 публікацій у матеріалах і збірниках тез вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів, з'їздів і симпозіумів; отримано Державний Патент України на винахід та 3 державні патенти України на корисну модель; інформаційний лист.

Опубліковані праці відображають зміст проведеного дослідження, повноту викладення логічних і конкретних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

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

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із загальною позитивною оцінкою виконаного дослідження можна зупинитись на наступних, а саме: звертає на себе увагу наявність подекуди русизмів, наприклад, на стр. 145, 151 коректніше використовувати не «у свою чергу», а «своєю чергою», або замість «так як» на стр. 211, 216 – «оскільки» та на стр. 264, 344 замість «благополуччя» – «добробут».

Можливо, доцільно було б додатково розглянути аналіз кореляційних зв'язків між рівнем адропіну і хемерину у крові з показниками стану вуглеводного і ліпідного обмінів в різні вікові періоди.

В розділі 6 рисунки 6.3.1, 6.6.2 та 6.6.3, що відображають кореляційні зв'язки у вигляді стовпчикових гістограм, доцільніше було б представити як організаційні схеми (діаграми) за типом "зв'язок" чи "структура".

Проте, зроблені зауваження не є принциповими, не впливають на зміст роботи, не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Для продовження наукової дискусії хотілося б поставити здобувачеві такі запитання:

1. Чому в якості метаболічних маркерів, новітніх сигнальних пептидів у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю Ви обрали саме хемерин і адропін?
2. Для розробки прогностичного алгоритму перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням Вами використано процедуру (метод) послідовного аналізу Вальда-Генкіна. Які практичні переваги цього методу?

Висновок про відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам

Докторська робота асистента Бориса Олексійовича Шелеста «Клініко-патогенетичні особливості та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, оптимізація терапевтичних підходів» виконана під керівництвом доктора медичних наук професора В.А.Капустника, є завершеною науковою працею, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані та доведені наукові положення, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, і які сприяють рішення конкретної наукової проблеми – удосконаленню діагностики й лікування гіпертонічної хвороби поєднаної з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням, що має суттєве значення для внутрішньої медицини.

