

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 Мисниченко Ольги Владиславівни на тему:

**«АНГІОПОЕТИН-2 ТА ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР
РОСТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ
З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ В ДИНАМІЦІ ТЕРАПІЇ»,**

**представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія.**

Актуальність теми дисертації.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) і абдомінальне ожиріння (АО) - це одні з найрозповсюджених захворювань у більшості розвинутих країн світу і в тому числі, в Україні. Поширеність ГХ в різних країнах складає 20-30% серед дорослого населення і сягає 40-50% - серед осіб похилого віку. АО реєструється у 40-59% населення розвинутих країн. ГХ в переважній більшості випадків перебігає на тлі АО. При такому поєднаному перебігу значно зростає ризик розвитку життєвонебезпечних серцево-судинних і ниркових ускладнень, частота яких і без того дуже висока у хворих на ГХ.

Актуальною проблемою кардіології є вивчення нових механізмів розвитку і прогресування уражень серцево-судинної системи у хворих на ГХ при її поєднанні з АО та розробка на підставі отриманих даних найбільш ефективних методів лікування захворювання і профілактики розвитку ускладнень.

Значний інтерес в цьому плані викликає вивчення порушень в системах ангіогенезу і артеріогенезу. За результатами останніх досліджень до найбільш потужних активаторів ангіо- і артеріогенезу відносяться такі фактори, як

васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) і ангіопоетин-2 (Анг-2). В той же час, і ВЕФР, і Анг-2 проявляють значну прозапальну властивість та здатність активувати патологічне ремоделювання судин.

До механізмів, які можуть стимулювати ангіо-і артеріогенез при ГХ, відносяться: підвищення внутрішньосудинного тиску, розвиток гіпоксії тканин, запалення і саме патологічне ремоделювання судин. Однак і при АО також спостерігається стимуляція продукції проангіогенних і проартеріогенних факторів. Така стимуляція може бути обумовлена розвитком гіпоксії жирової тканини в результаті збільшення її маси та кількості адипоцитів.

Існуючі дані про безумовне залучення і ВЕФР, і Анг-2 в патогенез ГХ та АО роблять дуже актуальним вивчення можливості корекції продукції вказаних факторів з метою підвищення ефективності лікування хворих, у яких ГХ перебігає на тлі АО.

Саме вивченню цих питань присвячена дана дисертаційна робота, що і обумовлює її своєчасність.

У зв'язку із вищевикладеним, дисертація Мисниченко Ольги Владиславівни, метою якої було підвищення ефективності лікування хворих на ГХ з АО на підставі результатів вивчення рівнів Анг-2 та ВЕФР в крові у даної категорії хворих в динаміці антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, є актуальною науковою працею.

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

Дисертаційна робота Мисниченко О.В. виконана в рамках науково-дослідної роботи відділу артеріальної гіпертонії ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України" на тему "Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну" (№ держреєстрації 0111U001126, 2014-2016 рр.).

Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, відбір і комплексне обстеження тематичних хворих, їх лікування і динамічне спостереження.

Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтується на достатньому клінічному і статистичному матеріалі. Для вирішення поставлених в дисертаційній роботі завдань було обстежено 117 хворих на ГХ 2-3 ступеня, які проходили обстеження у відділенні гіпертензій і захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України». Хворі на ГХ були розділені на дві групи: хворі на ГХ в поєднанні з АО I-II ступеня (86 хворих: 63 чоловіки і 23 жінки) і хворі на ГХ без ожиріння (31 хворий: 20 чоловіків і 11 жінок) у віці від 33 до 69 років. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи (13 чоловіків і 9 жінок) у віці від 18 до 52 років з нормальними показниками артеріального тиску і маси тіла.

Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводився у відповідності до сучасних класифікацій. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. Методи досліджень, які застосовані у роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань. Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації обґрунтовані й логічно впливають з результатів досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів.

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, треба вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну. Отримані автором дані свідчать про виражену активацію продукції у хворих на ГХ з АО потужних проангіогенних і проартеріогенних факторів: ВЕФР і, особливо, Анг-2. Уперше виявлено, що ступінь підвищення рівнів в крові Анг-2 і ВЕФР у цих хворих асоціюється зі зростанням категорії загального серцево-судинного ризику. Показана важлива роль субклінічних початкових порушень вуглеводного обміну (гіперглікемії натще та/або порушення толерантності до глюкози) у активації продукції Анг-2 у хворих на ГХ з АО.

Важливе наукове значення мають отримані автором дані про те, що однорічна комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна терапія на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя дозволяє досягти цільового артеріального тиску у переважної більшості хворих на ГХ з АО і сприяє вираженому зниженню у них метаболічних порушень та підвищених рівнів в крові ВЕФР і Анг-2.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України на корисну модель № 101940 "Спосіб контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням".

Практичне значення результатів дослідження.

Визначення патогенетичної ролі проангіогенних факторів Анг-2 і ВЕФР при ГХ, яка асоційована з АО, та впливу сучасної антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на рівні в крові вказаних факторів сприяє вдосконаленню оцінки важкості перебігу захворювання та підвищенню якості надання медичної допомоги цій категорії хворих лікарями практичної ланки охорони здоров'я, а саме: кардіологами, терапевтами, ендокринологами та сімейними лікарями.

Результати проведеної роботи обґрунтовують доцільність включення визначення рівнів в крові потужних проангіогенних і проартеріогенних факторів - Анг-2 та ВЕФР в комплексне обстеження хворих на ГХ з АО з метою найбільш повної оцінки категорії загального серцево-судинного ризику, прогнозу захворювання та підвищення ефективності антигіпертензивної терапії.

На підставі отриманих даних автором запропонована ефективна схема комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії з поетапним включенням блокатора рецепторів ангіотензину II, антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії, високоселективного бета-блокатора з вазодилатуючою дією та тiazидоподібного діуретика для адекватного

контролю гемодинамічних та метаболічних змін і корекції порушень продукції проангіогенних і проартеріогенних факторів у хворих на ГХ з АО.

Автором розроблений новий спосіб підвищення ефективності антигіпертензивної терапії у цього контингенту хворих з використанням оцінки рівня в крові Анг-2 додатково до загально-клінічного лабораторного і інструментального обстеження і здійснення корекції терапії у відповідності до ступеня підвищення рівня цього фактору.

Результати проведеного дослідження впроваджені в практику відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України", кардіологічного відділення Університетської клініки Запорізького державного медичного університету, кардіологічного відділення Міської клінічної лікарні №2 (м. Кривий Ріг), кардіологічного відділення Полтавського обласного кардіологічного диспансеру, кардіологічного відділення Сумського обласного кардіологічного диспансеру, терапевтичного відділення Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, кардіологічного відділення Черкаської обласної лікарні та кардіологічного відділення Чернівецької обласної лікарні.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті відповідає вимогам МОН України. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 27 наукових праць: 6 статей (5 статей у фахових наукових виданнях, які рекомендовані МОН України (одноосібно-1 стаття) та 1 стаття-в іноземному фаховому журналі); 1 деклараційний патент України на корисну модель; 20 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій та конгресів.

Публікації автора цілковито розкривають основний зміст дисертації. Результати, які викладені в опублікованих працях та в авторефераті, ідентичні наведеним у дисертаційній роботі. Автореферат відображає всі основні положення дисертації.

Структура та зміст дисертації.

В дисертаційній роботі автором поставлена мета – підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням на підставі результатів вивчення рівнів ангіопетину-2 та васкулоендотеліального фактора росту в крові у даної категорії хворих в динаміці антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії.

З цієї мети логічно випливають 5 завдань, всі з яких реалізовані.

Робота викладена на 178 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (228 джерел, з них 86 кирилицею та 142 латиницею). Робота ілюстрована 18 таблицями та 11 рисунками.

В анотації міститься інформація українською та англійською мовами про мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, висвітлюються основні результати роботи, висновки, практичні рекомендації та публікації.

У Переліку умовних скорочень містяться скорочення, які зустрічаються в тексті.

У Вступі викладена актуальність, зв'язок з науковими програмами, мета і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна, обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження, публікації.

У розділі 1 "Сучасний погляд на епідеміологічні, клінічні, патогенетичні та терапевтичні аспекти гіпертонічної хвороби у хворих з абдомінальним ожирінням" висвітлені дані про частоту поєднання ГХ з АО, особливості перебігу, патогенезу та лікування хворих на ГХ з АО (підрозділ 1.1.);

наведений аналіз літературних даних щодо ролі порушень ангіо- і артеріогенезу в патогенезі ГХ і АО та щодо значимості корекції вказаних порушень для підвищення ефективності лікування даної категорії хворих (підрозділ 1.2.). Огляд літератури в цілому написаний професійно і грамотно, містить висвітлення тих невирішених проблем, з яких випливає мета дисертаційної роботи.

Розділ 2 "Матеріали та методи дослідження" містить 3 підрозділи, в яких висвітлені: клінічна характеристика обстежених хворих, методи дослідження, використані в роботі та методи статистичного аналізу.

Для досягнення мети роботи автором було обстежено 117 хворих (83 чоловіки і 34 жінки) на ГХ 2-3 ступеня (86 хворих на ГХ в поєднанні з АО I-II ступеня і 31 хворий на ГХ без ожиріння) у віці від 33 до 69 років. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи (13 чоловіків і 9 жінок) у віці від 18 до 52 років з нормальними показниками артеріального тиску і маси тіла.

Усі методи дослідження сучасні, інформативні й відповідають меті та поставленим завданням.

Розділ 3 «Результати вивчення характеру змін рівнів ангіопоетину-2 та васкулоендотеліального фактору росту і їх взаємозв'язків з клінічними, гемодинамічними, метаболічними і структурно-функціональними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу без ожиріння». В цьому розділі наведені результати вивчення змін рівнів Анг-2 та ВЕФР у хворих на ГХ без ожиріння. Встановлена достовірна активація продукції Анг-2 і ВЕФР в цілому по групі хворих на ГХ без ожиріння в порівнянні з практично здоровими особами. Виявлене найбільше підвищення рівнів в крові Анг-2 у хворих на більш важку ГХ та у хворих, у яких сформувались початкові порушення вуглеводного обміну (ПВО) та гіперурикемія (ГУЕ). Показано, що найбільше підвищення рівнів в крові ВЕФР виявлялось у хворих з початковими ПВО і ГУЕ, а також при наявності дисліпідемії (ДЛП) і підвищення рівню в крові маркера запалення -високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ).

Розділ 4 «Рівні ангіопоетину-2 та васкулоендотеліального фактору росту і їх взаємозв'язки з клінічними, гемодинамічними, метаболічними і структурно-функціональними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням». В даному розділі автором висвітлені особливості змін рівнів в крові Анг-2 і ВЕФР у хворих на ГХ з АО. Показано, хворі на ГХ з АО характеризувались високою частотою метаболічних порушень та уражень органів-мішеней і достовірним підвищенням рівнів в крові Анг-2 в порівнянні з хворими на ГХ без ожиріння та практично здоровими особами на тлі також достовірного зростання рівнів в крові ВЕФР в порівнянні з практично здоровими особами. За допомогою методу бінарної логістичної регресії виявлені найбільш значущі фактори, які асоціюються з підвищеним рівнем Анг-2 у цих хворих: пульсовий артеріальний тиск, рівень глюкози крові натще, систолічний артеріальний тиск і рівень ВЕФР. Отримані дані вказують на важливу роль цих проангіогенних і проартеріогенних факторів в прогресуванні ГХ і метаболічних порушень у хворих на ГХ з АО.

Розділі 5 «Результати вивчення впливу 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на клінічні, гемодинамічні, метаболічні і структурно-функціональні показниками у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням». В даному розділі показано, що апробована 12-ти тижнева двохкомпонентна антигіпертензивна терапія на тлі статинотерапії і рекомендацій щодо корекції способу життя дозволила ефективно контролювати артеріальний тиск у 80% хворих на ГХ з АО, сприяла зниженню індексу маси тіла у 28% хворих від рівня АО до рівня надлишкової маси тіла, достовірному зниженню частоти ДЛП та гальмувала зростання частоти початкових ПВО, інсулінорезистентності (ІР) і ГУЕ, а також підвищення рівня вчСРБ в крові. При додатковому використанні небівололу був відмічений більш виражений позитивний вплив на показники вуглеводного обміну- достовірне зниження частоти початкових ПВО і ІР.

В цьому розділі на підставі аналізу рівнів в крові Анг-2 в динаміці проведеної терапії був знайдений пороговий рівень в крові Анг-2, який може використовуватися в якості предиктора ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з АО. З урахуванням отриманих результатів був розроблений "Спосіб контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням" (Пат. № 101940 України на корисну модель).

У розділі 6 «Результати вивчення впливу однорічної комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на клінічні, гемодинамічні, метаболічні і структурно-функціональні показники у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням» висвітлені результати проведення на протязі 1 року комбінованої терапії у даних хворих. Показано, що однорічна комбінована антигіпертензивна терапія олмесартаном і лерканідипіном з додаванням в разі недостатньої ефективності небівололу та/або індапаміду на тлі статинотерапії (аторвастатином) і рекомендацій щодо корекції способу життя у цих хворих дозволяє досягти цільових рівнів артеріального тиску у 84% хворих, цільових рівнів в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності - у 66% хворих, знизити частоту АО на 29% та загальмувати зростання частоти метаболічних порушень і уражень органів-мішеней. Також встановлено, що вказана терапія дозволяє достовірно знизити рівні в крові ВЕФР в цілому по групі хворих та Анг-2 -у хворих, у яких були досягнута нормалізація артеріального тиску.

В розділі "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" проведено узагальнення отриманих в роботі результатів. Узагальнення результатів дозволило краще обґрунтувати отримані висновки.

"Висновки" (всього 6) впливають із поставлених завдань та мети дослідження.

"Практичні рекомендації" (всього 3) відповідають результатам проведеного дослідження.

"Список використаних джерел" містить 228 джерел, з яких 86 кирилицею та 142 латиницею. Більшість використаних джерел опублікована в останні 5–10 років.

Оцінка ілюстративного матеріалу. Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками. Весь використаний ілюстративний матеріал дозволяє краще зрозуміти суть дисертаційної роботи.

Дисертація написана літературною українською мовою. В цілому дисертація за структурою, змістом, логікою викладання і оформленням не викликає зауважень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

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

Аналіз дисертаційної роботи Мисниченко О.В. 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. З чим може бути пов'язана знайдена Вами в роботі у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням асоціація підвищення рівню в крові ангіопетину-2 з початковими порушеннями вуглеводного обміну (гіперглікемією натще та/або порушенням толерантності до глюкози)?

2. Чому, на Вашу думку, додавання небівололу до комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії сприяло зниженню підвищеного пульсового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням?

Висновок.

Дисертаційна робота Мисниченко Ольги Владиславівни на тему: «Ангіопетин-2 та васкулоендотеліальний фактор росту у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням в динаміці

терапії», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні, яка вирішує конкретну сучасну науково-прикладну проблему кардіології – підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням на підставі визначення патогенетичного значення потужних проангіогенних і проартеріогенних факторів з прозапальною дією ангіопоетину-2 та васкулоендотеліального фактору росту. За своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, обсягом виконаного дослідження, обґрунтованістю і достовірністю отриманих результатів, повнотою викладення результатів у наукових публікаціях та практичним значенням робота Мисниченко Ольги Владиславівни відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року та № 656 від 19.08.2015 року щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11. – кардіологія.

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



О.М. Корж

*Відклик на дії щодо
до ради 15.06.18р.*