

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Полтавського державного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Катеренчука Івана Петровича на дисертаційну роботу Шапаренка Олександра Володимировича «Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.025 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Актуальність теми. Однією з найбільш важливих проблем охорони здоров'я в усьому світі є неухильне зростання ожиріння і захворювань, асоційованих з ним. Найбільш частими можливими ускладненнями ожиріння з боку серцево-судинної системи є артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, аритмія, легенева гіпертензія, ішемічний інсульт, венозний застій, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії.

Серцево-судинні захворювання займають перше місце серед причин смертності населення в усьому світі. Згідно з результатами масштабного Фремінгемського дослідження серця (Framingham Heart Study), наявність надлишкової маси тіла скорочує тривалість життя 40-річної людини приблизно на 3 роки, а ожиріння - на 6-7 років. За даними Національного центру по запобіганню хронічних хвороб і збереження здоров'я США (National center for Chronic disease Prevention and health Promotion), приблизно 280 тис. американців щорічно вмирають через захворювання, викликані ожирінням.

Найбільш характерними змінами з боку серцево-судинної системи у пацієнтів з ожирінням є гіпертрофія лівого шлуночка серця. Імовірність розвитку ГЛШ у осіб з нормальною масою тіла становить 5,5%, а в осіб з ожирінням - 29,9%. Встановлено, що у хворих з ожирінням навіть при відсутності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і інших захворювань серця і легень серцевий викид і його ударний об'єм значно збільшені і достовірно корелюють з масою тіла хворих. Переконливо доведено, що наростання серцевого викиду при ожирінні фізіологічно пов'язано з задоволенням метаболічних потреб зростаючої маси тканин тіла.

Ожиріння є основним незалежним чинником ризику артеріальної гіпертензії. Тісна асоціація ожиріння з артеріальним тиском неодноразово була виявлена в різних етнічних, вікових та гендерних групах. Прямий зв'язок між АГ і різними критеріями ожиріння вивчалася в багатьох країнах і етнічних групах, але результати досліджень засвідчують, що до сих пір не визначений критерій ожиріння, який найбільш точно прогнозує розвиток АГ.

В останні роки увага дослідників прикута до вивчення ролі адипоцитокінів у розвитку і прогресуванні артеріальної гіпертензії, асоційованої з ожирінням.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота Шапаренка О.О. , яка присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми — підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням на підставі вивчення ролі балансу адипоцитокінів та встановлення зв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно функціональними змінами шляхом комплексної оцінки є актуальним дослідженням, що має важливе наукове і практичне значення для клініки внутрішньої медицини.

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

Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексних НДР Харківського національного медичного університету «Профібротичні

імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.). «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 0120U102025; 2019-2021 рр.). Автор дисертаційного дослідження був співвиконавцем вищезазначених тем.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який налічує 220 наукових публікацій, з яких англійських – 118. Дисертацію ілюстровано 20 таблицями та 7 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтовані та сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображують об'єм проведених досліджень та об'єктивну оцінку одержаної інформації.

У розділі «Огляд літератури» представлені сучасні наукові дані стосовно пріоритетних напрямків дисертаційного дослідження. Зокрема, автор аналізує епідеміологічні аспекти та патогенетичні передумови поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння, роль жирової тканини, як спільної ланки патогенезу коморбідного перебігу артеріальної

гіпертензії та ожиріння, значення ірисину та несфатину-1 у прогнозуванні несприятливого перебігу гіпертензії та особливості сучасної антигіпертензивної терапії за умови поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» детально висвітлені наукові методика, які автор використав у роботі, дана детальна характеристика обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння та лікувальні тактики обстежених, які відповідають протоколам надання медичної допомоги цього контингенту хворих.

У розділах 3 та 4 власних спостережень дисертант доводить, що у пацієнтів на артеріальну гіпертензію та ожиріння зменшення вмісту у сироватці крові ірисину $<1,19 \pm 0,03$ нг/мл та підвищений вміст у сироватці крові несфатину-1 $>6,95 \pm 0,04$ нг/мл призводять до структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення його порожнин і розмірів. Автор роботи встановлює що, маркерами ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння є концентрація ірисину нижча за 1,08 нг/мл, концентрація несфатину-1 вища за 7,86 нг/мл, індекс маси тіла вищий за 26,79 кг/м², рівень тригліцеридів більше 1,31 ммоль/л, кінцевий систолічний об'єм більше 171 мл і фракція викиду лівого шлуночка нижче 36 %. Ці дані є пріоритетними та такими, що мають важливе практичне значення.

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

Дисертація написана грамотною українською мовою, сприймається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Шапаренка О.В. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Кравчун П.Г.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено роль ірисину в патогенезі порушень адипокінового обміну у хворих на АГ, оцінено вміст несфатину-1 в сироватці крові хворих на АГ з ожирінням та без нього, з'ясовано наявність і характер зав'язків між гормонами жирової тканини та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у обстежених в залежності від наявності ожиріння. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення ірисину та несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки в прогнозуванні ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Таким чином, дисертація Шапаренка О.В. містить ряд науково обґрунтованих вдосконалень діагностики та лікування АГ у поєднанні з ожирінням, що є суттєвим вкладом як у медичну науку, так і в практичну охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення одного з актуальних питань сучасної терапії – підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням на підставі визначення патогенетичної ролі дисбалансу адипоцитокінів та встановлення зв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами серця шляхом комплексної оцінки.

Наукова новизна підтверджена патентом на корисну модель № 125629 Україна: «Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»: МПК G01N 33/50 (2006.01). № u2018 00844; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. 4 с.; патент на корисну модель № 126622 Україна: «Спосіб оцінки ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з

ожирінням за рівнями несфатину-1 та ірисину»: МПК (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). № u2018 01166; заяв. 07.02.2018; опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12. 4 с.; патент на корисну модель № 125189 Україна: «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»: МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00897; заяв. 31.01.2018; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 4 с.; патент на винахід № 119204 Україна: «Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння»: МПК G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00845; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 4 с..

У пацієнтів на артеріальну гіпертензію та ожиріння встановлено, що зменшення вмісту у сироватці крові ірисину $<1,19 \pm 0,03$ нг/мл та підвищений вміст у сироватці крові несфатину-1 $>6,95 \pm 0,04$ нг/мл призводять до структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення його порожнин і розмірів.

Маркерами ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння є концентрація ірисину нижча за 1,08 нг/мл, концентрація несфатину-1 вища за 7,86 нг/мл, індекс маси тіла вищий за 26,79 кг/м², рівень тригліцеридів більше 1,31 ммоль/л, кінцевий систолічний об'єм більше 171 мл і фракція викиду лівого шлуночка нижче 36 %.

Проведена оцінка ефективності антигіпертензивної терапії продемонструвала, що застосування у схемі терапії комбінації раміприлу та лерканідіпіну призвело до більш значущих змін: до зменшення рівня інсуліну на 17,57 %, індексу інсулінорезистентності – на 21,17 %, несфатину-1 – на 28,27 %, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 8,61 %, тригліцеридів – на 13,52 %, а рівні ірисину та холестерину ліпопротеїдів

високої щільності підвищилися на 9,13 % та 5,92 % відповідно ($p < 0,05$) порівняно з терапією раміприлом та амлодипіном.

Практичне значення. Визначення значущих предикторів (ірисину, несфатину-1, індексу маси тіла, тригліцеридів, кінцевого систолічного об'єму, фракції викиду) методом покрокової логістичної регресії дозволить лікарям своєчасно діагностувати групу високого ризику ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії з поєднаним ожирінням.

Із метою оптимізації порушень адипокінового обміну на підставі отриманих результатів розроблено та затверджено для практичної охорони здоров'я спосіб діагностики адипокінової дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії й ожиріння. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб діагностики адипокінової дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії й ожиріння» № 43-2018.

За результатами дослідження до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, відповідно до пріоритетів сфери охорони здоров'я України, призначених для практичного застосування у сфері охорони здоров'я включено 4 наукові повідомлення: Реєстр. № 114/5/18 «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»; Реєстр. № 146/5/18 «Спосіб діагностики метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»; Реєстр. № 147/5/18 «Спосіб діагностики ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1»; Реєстр. № 148/5/18 «Спосіб діагностики ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням шляхом вимірювання концентрації ірисину».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Шапаренка О.В, підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертант провів обстеження 105 хворих на артеріальну гіпертензію. Пацієнти були розподілені на групи залежно від наявності ожиріння.

Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації. Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині, впроваджені в роботу у роботу: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької ОДА, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КЗОЗ Мереш'янська центральна районна лікарня відділу охорони здоров'я Харківської РДА, КЗОЗ РТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КУ Міська лікарня №7, м. Запоріжжя, Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 67, а також у педагогічний процес студентів 5-го, 6-го курсів медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 36 наукових праць, у тому числі: 7

статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 - у моноавторстві), серед яких 3 статті в іноземних журналах, у тому числі 2 статті у виданні, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 патенти України на корисну модель, 1 патент України на винахід, 2 інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я, 25 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Принципових і суттєвих зауважень до роботи немає. Наявні окремі стилістичні та граматичні помилки. Однак зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Також хочеться поставити ряд запитань, які мають наукове значення та можуть стати напрямком подальшої роботи з даної проблематики:

1. При яких інших станах, крім ожиріння, можливі зміни концентрації у крові ірисину та несфатину-1 (метаболічний синдром, цукровий діабет та ін.). Можливості використання зазначених показників у диференціальній діагностиці.

2. Чи може свідчити відсутність нормалізації в крові рівня ірисину та несфатину-1 про неефективність антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ожирінням за умови досягнення цільового рівня артеріального тиску?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Шапаренка О.В. «Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння», виконана під керівництвом д.мед.н., професора П.Г. Кравчуна, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини

конкретне завдання – оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння та прогностичне значення ірисину та несфатину-1 у виборі тактики лікування та прогнозування розвитку ускладнень.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Шапаренка О.В. «Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння» відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
з професійними хворобами
Полтавського державного медичного університету
д. мед. н., професор



І.П. Катеренчук

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича

ЗАСВІДЧУЮ

Учений секретар
Полтавського державного медичного університету
кандидат біологічних наук, доцент



В.Л. Філатова