

ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри загальної практики-сімейної медицини, гастроентерології, фізіотерапії та медичної реабілітації Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» доктора медичних наук, професора **Кузнєцової Любові Пилипівни** на дисертаційну роботу **Яценко Олега Вадимовича** з теми: **«Жорсткість легеневої артерії та ремоделювання правого шлуночка при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень»**, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Науковий керівник: завідувач кафедри терапії З Запорізького державного медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор **Доценко Сергій Якович**.

Актуальність теми дисертаційної роботи

Пріоритетний напрямок дисертаційної роботи Яценко О. В. обумовлений однією з найбільш важливих проблем сучасної внутрішньої медицини, а саме підвищенню ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу поєднану із хронічним обструктивним захворюванням легень. Гіпертонічна хвороба (ГХ) вважається однією з найбільш частих хвороб системи кровообігу, та є нозологічною одиницею, що заслуговує на першочергову увагу як з медичної, так і соціальної точки зору. Не зважаючи на значні успіхи у вивченні патогенезу та розробці ефективних схем лікування, ГХ у всьому світі, та зокрема в Україні, залишається провідним предиктором ускладнень захворювань серцево-судинної системи, а поширеність її серед населення невпинно зростає. Актуальною проблемою сьогодення - є коморбідні стани, які створюють певні труднощі в діагностиці та лікуванні поєданого перебігу серцево-судинної патології з іншими хворобами внутрішніх органів, що несприятливо впливає на глобальні показники здоров'я населення. Одним з найчастіших коморбідних станів в клініці внутрішніх хвороб, наявність якого обумовлює зростання в 2-3 рази ризику серцево-судинної смертності, є поєднання саме ГХ та хронічного захворювання легень (ХОЗЛ). На сьогодні при поєданому перебігу ХОЗЛ з ГХ відомі численні взаємообтяжуючі фактори, серед яких важлива роль відводиться порушенням функції зовнішнього дихання, розвитку гіповентиляції та гіпоксемії, активації системного запалення ферментних та нейрогуморальних систем. Дослідження коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ в останні роки стосуються, головним чином, стану лівих відділів серця та судин великого кола кровообігу, тоді як структурно-функціональні характеристики легеневої артерії та правого шлуночка залишаються маловивченими. До кінця не з'ясованим залишається їх зв'язок з ремоделюванням лівого шлуночка, легеневою гіпертензією, особливостями прогресування захворювання, відсутні, також, чіткі підходи до фармакотерапії цих стаів.

Все вище зазначене обумовлює необхідність проведення даного наукового дослідження і підкреслює актуальність теми дисертаційної роботи Яценко Олега Вадимовича.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Дисертаційна робота є особистою працею автора. Аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) підтверджують, що автором самостійно обґрунтована доцільність роботи, сформульовані мета та задачі дослідження, проведено інформаційний пошук, літературний огляд, розроблено дизайн дослідження, самостійно здійснено підбір тематичних хворих і участь в їх всебічному обстеженні: біохімічному, імунологічному, інструментальному та медико-соціальному, призначення лікування та контроль результатів терапії, оцінювання і узагальнення отриманих даних; проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, самостійно написана та оформлена дисертаційна робота, сформульовані висновки та практичні рекомендації, отримані результати впроваджені в практику та навчальний процес, приймав участь в обговоренні на наукових конференціях. У публікаціях зі співавторами матеріали та ідеї співавторів дисертантом не використовувались.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації

Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному матеріалі: У дослідження увійшло 112 пацієнтів, з них чоловіків 96, жінок-16, медіана віку - 51 (48; 55) років,

Автором для вирішення завдань дослідження були використані сучасні інформативні методи, які повністю відповідають вимогам сучасної медичної науки, зокрема: оцінка параметрів внутрішньо – серцевої гемодинаміки проводилась за загальноприйнятою методикою згідно оновлених рекомендацій американського товариства ехокардіографії та європейського товариства серцево-судинного зображення 2015 року. Дослідження проводили на початку та через 6 місяців дослідження за допомогою ультразвукового апарату MyLab Esaote 50, Італія. Для визначення показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії показники гемодинаміки легеневої артерії реєструвалися в доплерівському режимі з одночасною синхронізацією ЕКГ. Статистична обробка результатів та їх аналіз дають підстави вважати викладені у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації, щодо покращення діагностики та лікування хворих на ГХ в поєднанні із ХОЗЛ, достовірними і науково обґрунтованими, які повністю відповідають поставленим завданням, що дозволило досягнути мети.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічним обструктивним захворюванням легень комплексно вивчені структурно-функціональні показники легеневої артерії і правих відділів серця, вплив на них ремоделювання лівого шлуночка, вегетативної дисфункції та маркерів системної прозапальної відповіді, деградації сполучної тканини, ендотеліальної дисфункції.

Уточнені наукові дані щодо особливості порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у вигляді підвищення жорсткості судинної стінки з відповідним зниженням її пульсативності, піддатливості і розтяжності, ступінь яких вірогідно зростає при поєднанні із гіпертонічною хворобою II стадії.

Доповнені наукові дані стосовно асоціації порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ зі зростанням артеріального тиску в легеневій артерії (найбільш значуще з боку показників систолічного і пульсового тиску) та розвитком гіпертрофії міокарда, збільшенням порожнини і порушенням поздовжньої деформації правого шлуночка. Доведена патогенетична роль у підвищенні жорсткості легеневої артерії, дисбалансу вегетативної нервової системи у бік активації її симпатичної ланки та підвищення рівня маркерів системного запалення (Вч-С реактивного білку), деградації екстрацелюлярного матриксу (ММП-9), ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1).

Поглиблені наукові дані про діагностичну значущість маркерів пульсативності і піддатливості легеневої артерії та поздовжньої деформації правого шлуночка, вірогідні зміни яких спостерігались на 2-3-й стадії перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих з супутньою гіпертонічною хворобою 2 та 3 стадії.

Вперше запропоновано та доведено клінічну ефективність включення до базисної терапії хворим на коморбідний перебіг ГХ та ХОЗЛ, впродовж 24 тижнів, розувастатину в дозі 10 мг та амлодипіну 5 мг на добу, що мало переваги відносно позитивного впливу на вивчені патогенетичні, морфофункціональні і біохімічні чинники з відповідною, більш суттєвою, нормалізацією структурно-функціональних показників легеневої артерії і правого шлуночка.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи пульмонологічного, кардіологічного і терапевтичного відділень КУ «Клінічна лікарня № 9» м. Запоріжжя, Горішньоплавнівської терапевтичної служби м. Горішні плавні, МСЧ ПрАТ «Полтавський ГЗК», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, кардіологічного відділення Дніпропетровської міської клінічної лікарні №11, кардіологічного відділення

Миколаївської обласної клінічної лікарні, що підтверджується відповідними актами впровадження, а також у навчальний процес на кафедрі сімейної медицини з курсом венерології, кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології, кафедрі кардіології, кафедрі пульмонології та фтизіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України.

Практичне значення дисертаційної роботи

В дисертаційній роботі автором визначена необхідність, у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання, проводити оцінку пружно-еластичних властивостей легеневої артерії, деформації міокарда правого шлуночка, як додаткових маркерів, котрі характеризують тяжкість перебігу захворювання. Обґрунтовано доцільність визначення рівня ендотеліну-1, високочутливого С-реактивного білку, матриксної металопротеїнази-9 - як маркерів хронічної системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції, що надасть можливість відстеження ефекту від проведеної терапії та динамічного контролю захворювання. Запропоновано новий спосіб корекції порушень жорсткості легеневої артерії, деформаційних властивостей міокарда, зниження маркерів системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень, котрий полягає у тривалому застосуванні розувастатину у добовій дозі 10 мг та амлодипіну у добовій дозі 5 мг на день протягом 24 тижнів. Практичне значення роботи підтверджується наявністю патенту України на корисну модель № 91317 від 25.06.14 та галузевого нововведення № 593/2/15 2016 р. в систему охорони здоров'я, а також впровадженням результатів дослідження у клінічну діяльність лікувальних установ та навчальний процес вищих медичних навчальних закладів України (наявні акти впровадження у відповідні установи Запорізької, Дніпропетровської, Сумської, Буковинської, Київської областей).

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

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 3 Запорізького державного медичного університету на тему: «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № державної реєстрації 0115U003876. В рамках науково-дослідної роботи кафедри дисертантом було виконано загальноклінічний огляд, ультразвукове дослідження хворих.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, 11 робіт без співавторів, тому числі 5 статей у фахових наукових виданнях, України які входять до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у виданні іншої держави 6 тез, отримано 1 патент України на корисну модель. Всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації знайшли своє відображення в опублікованих роботах та обговорювалися на медичних конгресах, конференціях у вигляді стендових доповідей та презентацій: науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», Дніпропетровськ, 14-15 травня 2015 р – стендова доповідь; науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», Дніпропетровськ, 18-19 травня 2016 р. – стендова доповідь; XVII Національний Конгрес кардіологів України, 21-23 вересня 2016 р. – виступ з доповіддю на секції молодих вчених; науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», Дніпропетровськ, 17-18 травня 2017 р. – стендова доповідь. Автореферат дисертації повністю враховує основні положення роботи і відповідає сучасним вимогам.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертація написана українською мовою, добре сприймається, її структура відповідає вимогам МОН України від 12.01.2017 року. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів и методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках, друкованого тексту, основний текст складає 147 сторінок. Дисертація ілюстрована 42 таблицями та 5-ти рисунками. Бібліографічний покажчик містить 245 джерел із яких 67 - кирилицею та 178 – латиницею.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, сформульовано мету та задачі, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зв'язок з науковими програмами, особистий внесок автора, викладені дані щодо опублікованих праць та обговорення їх на медичних форумах України та Європи.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який викладено послідовно, відповідно до поставлених задач. Дисертантом узагальнено наукові дані щодо стану жорсткості легеневої артерії у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ХОЗЛ, проведено аналіз прогностичної та клінічної значущості показників деформаційних властивостей міокарда та біохімічних маркерів, зокрема С-реактивного білку, ендотеліну-1, матриксної металопротеїнази-9.

У другому розділі надана клінічна характеристика хворих, котрі увійшли в дослідження, дизайн дослідження та застосовані, у дослідженні, методи. Обсяг клінічного матеріалу та сучасні методи дослідження є достатніми для вирішення поставлених завдань. Для проведення статистичного аналізу використано сучасний статистичний аналіз.

У третьому розділі надано результати стану пружно-еластичних властивостей легеневої артерії в обстежених групах. Автором доведено підвищення тиску в легеневій артерії у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень проти групи порівняння при співставленні груп за показниками функції зовнішнього дихання. Автором доведено також наявність кореляційних зв'язків між показниками пружно-еластичних властивостей легеневої артерії та функції зовнішнього дихання. Доведено зниження показників жорсткості легеневої артерії в основній групі при зниженні показника ОФВ1 менше 56% у порівнянні із підгрупою з показником ОФВ1 більше 56%. Графічний матеріал досить інформативний та наочно демонструє всі виявлені закономірності.

В четвертому розділі наведені дані внутрішньо-серцевої гемодинаміки хворих із визначенням деформаційних властивостей міокарда правого та лівого шлуночків. Доведено погіршення деформаційних властивостей міокарда правого шлуночка у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ХОЗЛ. Залежність поздовжньо-деформаційних властивостей правого шлуночка від показників функції зовнішнього дихання та показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії. Проведено визначення діагностичної цінності показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ХОЗЛ. За допомогою ROC аналізу визначено, що найкращу якість моделі мав показник пульсативності легеневої артерії. Також проведено аналіз розрахунку ризиків виявлення порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у даних хворих. Автором було виявлено, що в основній групі виникнення цих порушень вище, проти показників групи із ізольованим перебігом ХОЗЛ. Графічний матеріал є досить інформативним.

П'ятий розділ дисертаційної роботи містить дані аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ХОЗЛ, який вказує на зниження частотних показників, та зміщення балансу у бік симпатичної нервової системи у порівнянні з хворими на ізольований перебіг ХОЗЛ. Визначено підвищення маркерів вчС-реактивного протеїну, ендотееліну-1 та матриксної металоротеїнази-9. Виявлено достовірні кореляційні зв'язки біохімічних маркерів та показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії. Доведено, що оцінка рівня біохімічних маркерів, показників варіабельності серцевого ритму має велику вагу при визначенні ступеня захворювання, відстеження динаміки тяжкості процесу.

У шостому розділі представлені дані ефективності пливу фармакотерапії у хворих на коморбідний перебіг гіпертонічної хвороби і ХОЗЛ та показники пружно-еластичних властивостей легеневої артерії, деформаційних властивостей міокарда правого та лівого шлуночків, маркерів вчС-реактивного протеїну, ендотееліну-1 та матриксної металоротеїнази-9, з додаванням до стандартного лікування, згідно до протоколу, 24 тижнів, препарату розувастатину в дозі 10 мг/добу та амлодипіну 5 мг/добу.

Сьомий розділ дисертації складається з узагальнення отриманих даних, їх глибокому аналізу, порівняльній характеристиці з даними вітчизняних та закордонних дослідників.

Виходячи з результатів власних досліджень дисертантом сформульовано 6 висновків та 3 практичних рекомендації. Висновки логічно витікають з власних даних аналізу і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації мають конкретне застосування в клінічній практиці.

Дисертацію Яценко О.В. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам. Автореферат відповідає змісту дисертаційної роботи.

ЗАУВАЖЕННЯ

Дисертація дещо переобтяжена умовними скороченнями та цифровим матеріалом. Зустрічаються окремі стилістичні та граматичні помилки (стор. 41, 58, 80, 102); розділ 3 перенавантажений табличним матеріалом. Але дані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної значимості.

Після аналізу дисертаційної роботи залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чим пояснюється висока інформативність порушень деформуючих властивостей правого шлуночка в обстеженій групі хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень?
2. Як Ви пояснюєте знайдений негативний вплив підвищення жорсткості легеневої артерії на стан правого шлуночка?
3. Чи спостерігались гендерні особливості змін з боку показників, які вивчались, у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота асистента кафедри терапії З Запорізького медичного університету Яценко Олега Вадимовича з теми: *«Жорсткість легеневої артерії та ремоделювання правого шлуночка при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень»* є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має істотне значення для внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності лікування хворих на

гіпертонічну хворобу поєднану із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Актуальність теми, обсяг та високий науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх в практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Яценко О.В. повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри загальної практики-
сімейної медицини, гастроентерології,
фізіотерапії та медичної реабілітації
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
д. мед. н. , професор

Кузнєцова Л. П.

