

## ВІДГУК

офіційного опонента – проректора з наукової роботи, професора кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктора медичних наук, професора Фуштея Івана Михайловича на дисертацію асистента кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету МОЗ України Насоненко Олесі Володимирівни за темою: «Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

### Актуальність обраної теми

Однією з основних причин високої смертності від кардіоваскулярних захворювань є широка поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) – одного з найбільш значущих факторів ризику, що впливають на становлення і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ). За оцінками ВООЗ, підвищений артеріальний тиск (АТ) має внесок у розвиток 50 % випадків ішемічної хвороби серця, інсультів і серцевої недостатності. Наявність тих чи інших факторів ризику, серед яких і чоловіча стать, пояснює до 30 % популяційних варіацій у показниках смертності від ССЗ, що обумовлює необхідність вивчення статевого диморфізму щодо формування і прогресування АГ.

На сьогоднішній день доведено, що статеві гормони є вагомим чинником серцево-судинної захворюваності і смертності, тому останнім часом численні дослідження присвячуються аналізу механізмів дії насамперед андрогенів на регуляцію АТ, розвиток ураження органів-мішеней і їх зв'язок із частотою виникнення кардіоваскулярних подій.

Недостатньо дослідженим залишається взаємозв'язок концентрації ендогенного тестостерону зі становленням кардіоваскулярного ремоделювання та динаміка показників структурно-функціональної перебудови серця і судин на тлі антигіпертензивної терапії в залежності від змін рівнів андрогенів.

Враховуючи вищевикладене, тема дисертаційної роботи Насоненко О.В. «Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом» є актуальною, а проведені дослідження є значущим і важливим з теоретичної і практичної точки зору.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами**

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету за темою: «Клініко-патогенетичні, структурно-функціональні і лікувально-прогностичні аспекти перебігу серцево-судинних захворювань за наявності коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0114U001394). Дисертант є співвиконавцем теми. Автор самостійно проведений підбір пацієнтів, здійснено клініко-інструментальне обстеження, статистичну обробку даних, аналіз одержаних результатів, підготовані матеріали до друку, забезпечене впровадження наукових розробок у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність**

Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечені вірним методологічним та методичним підходами. В роботі чітко сформульована мета та використані адекватні методи її досягнення. Дисертація виконана на достатній кількості матеріалу – у дослідження було залучено 113 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії та 27 практично здорових чоловіків. Хворі на ГХ були розподілені на 2 групи в залежності від рівня загального тестостерону сироватки крові. За кількістю включених осіб та віком групи зіставні та відповідають вимогам до репрезентативної вибірки.

Автором проведено вивчення особливостей клінічного перебігу ГХ, проаналізовано рівні загального і ремнантного холестерину, ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів, показників добового моніторингу АТ (ДМАТ) та центрального аортального тиску, стану кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ II стадії з урахуванням впливу

сироватковій концентрації загального (ЗТ), вільного (ВТ) тестостерону і пролактину в динаміці терапії ірбесартаном і ніфедипіном з або без додавання фенібуту.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням кореляційного, факторного та регресійного аналізу.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Дисертантом вперше обґрунтована валідність опитувальника AMS як оптимального скринінгового інструмента для виявлення симптомів андрогенного дефіциту у чоловіків із ГХ на підставі порівняльного аналізу показників чутливості, специфічності, точності, негативного та позитивного прогностичного значення чотирьох найбільш вживаних анкет для ідентифікації проявів недостатності тестостерону.

Автором доповнені наукові дані про те, що знижений рівень тестостерону у чоловіків впливає на перебіг ГХ II стадії шляхом підвищення показників ДМАТ, центрального аортального тиску, швидкості розповсюдження пульсової хвилі аортою та індексу аугментації, збільшення рівнів загального холестерину та ЛПНЩ, зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), порушення поздовжньої деформації міокарда ЛШ та формування діастолічної дисфункції ЛШ.

Вперше доведена пріоритетність використання шкали PROCAM для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з низьким рівнем тестостерону порівняно зі SCORE та Фремінгемською шкалою.

Встановлені негативні взаємозв'язки між концентрацією ЗТ та показниками центрального аортального тиску, ремоделювання серця та судин, а також виявлений прямий зв'язок вмісту пролактину з підвищеною жорсткістю артерій.

Дисертантом обґрунтована доцільність додавання фенібуту до схеми лікування ГХ II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом, що призводить до суттєвого

зниження середньодобових значень артеріального тиску, його варіабельності, зменшення ризику за шкалою PROCAM, регресу гіпертрофії ЛШ, жорсткості артерій та покращення показників систолічної і діастолічної функції ЛШ на тлі вірогідного зменшення концентрації пролактину й підвищення рівнів обох форм тестостерону.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що автором розроблено і впроваджено в практику спосіб оптимізації лікування ГХ II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом, який полягає у додаванні фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії ніфедипіном та ірбесартаном (Патент України на корисну модель № 126013 від 25.05.2018 р.). Обґрунтована доцільність використання опитувальника AMS для скринінгу андрогенного дефіциту у чоловіків з ГХ II ст. та шкали PROCAM для стратифікації кардіоваскулярного ризику в означеній групі хворих. Встановлено, що підвищення співвідношень обводу талії до обводу стегон та обводу талії до зросту у чоловіків з ГХ II стадії може вважатися одним із показань для скринінгу неадекватності тестостерону.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність кардіологічного відділення КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, кардіологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, кардіологічного відділення КУ «Міська клінічна лікарня №6», кардіологічного відділення КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», м. Запоріжжя, кардіологічного відділення Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда №2 КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради, відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», відділення серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, терапевтичного відділення КЗ Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни», терапевтичного відділення КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», відділення соматичної патології «Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, загального терапевтичного відділення №1 КМУ «Чернівецький

обласний клінічний кардіологічний центр».

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету; кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України; кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота Насоненко Олесі Володимирівни викладена на 247 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 40 таблицями, 14 рисунками, побудована за традиційним планом та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 281 джерело, та додатків.

У вступі автор характеризує сучасний стан досліджуваної проблеми, актуальність обраної теми, формулює мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, відображає наукову новизну, впровадження отриманих результатів у практику та навчальний процес, обговорює особисту участь у проведенні дослідження, наводить публікації за темою дисертації.

У першому розділі дисертант обґрунтовує актуальність теми дослідження, поставлену мету і завдання, акцентує увагу на ролі андрогенного дефіциту у становленні та прогресуванні АГ та ССЗ в цілому, наводить аргументований аналіз найбільш вагомих досліджень, присвячених вивченню механізмів взаємозв'язку

рівнів статевих гормонів з параметрами кардіоваскулярного ремоделювання та впливу антигіпертензивної терапії на концентрацію ендогенних андрогенів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» висвітлені основні етапи роботи та наведена структура дослідження. Вказані критерії включення та виключення з дослідження, принцип розподілу хворих на групи, подана клінічна характеристика обстежених осіб. Дослідження проведене на достатній кількості спостережень – 113 пацієнтів із ГХ II стадії. Використані в роботі методи відповідають меті та завданням. Наведено методи статистичної обробки одержаних результатів.

У третьому розділі наведені результати імуноферментних та біохімічних досліджень, описані дані анкетування щодо симптомів андрогенного дефіциту, обґрунтована доцільність використання опитувальника AMS для скринінгу недостатності тестостерону. Показники ліпідограми використані для розрахунку кардіоваскулярного ризику за шкалами SCORE, PROCAM та Фремінгемською шкалою. Встановлено, що для хворих з андрогенним дефіцитом характерні вищі рівні загального холестерину, ЛПНЩ і нижчі – ЛПВЩ, що впливає на ймовірність виникнення серцево-судинних подій у цій групі пацієнтів. При проведенні кореляційного аналізу виявлений достовірний зв'язок між концентрацією загального тестостерону та ступенем ризику за шкалою PROCAM, що дозволило рекомендувати використання даного інструменту для стратифікації ризику у чоловіків із ГХ II стадії з недостатністю андрогенів. Застосування методу факторного аналізу продемонструвало основний вплив віку та збільшення співвідношення обводу талії до обводу стегон на розвиток андрогенного дефіциту у пацієнтів із ГХ.

У четвертому розділі подана характеристика показників офісного вимірювання та добового моніторування АТ, центрального аортального тиску та стану структурно-функціональної перебудови серця і судин обстежених осіб. Встановлено, що для пацієнтів із ГХ II ст. з супутнім андрогенним дефіцитом порівняно з хворими з нормальним рівнем тестостерону притаманні вищі значення систолічного АТ в активний період, його варіабельності впродовж доби за відсутності статистично значущих змін рівнів офісного АТ між групами. Характерним для чоловіків із ГХ та

недостатністю андрогенів є також формування несприятливого добового профілю АТ і прогресування процесів кардіоваскулярного ремоделювання.

П'ятий розділ висвітлює вплив лікування ірбесартаном та ніфедипіном з або без додавання фенібуту на динаміку показників добового моніторингу АТ, структурно-функціональної перебудови серця і судин та сироваткові рівні загального (ЗТ), вільного тестостерону (ВТ) і пролактину.

Встановлено, що 12-тижнева комплексна терапія ірбесартаном, ніфедипіном і фенібуту має адекватний антигіпертензивний ефект, що виражається у зменшенні питомої ваги прогностично несприятливих профілів АТ за даними добового моніторингу АТ, достовірному покращенні показників кардіоваскулярного ремоделювання на тлі статистично значущого збільшення концентрацій обох форм тестостерону і зниження вмісту пролактину.

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» здобувач проводить змістовний аналіз результатів власних досліджень та порівнює їх із наявними сучасними даними за досліджуваною проблемою.

Висновки дисертації логічно випливають з аналізу та узагальнення результатів дослідження і відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях. Фактичний матеріал добре систематизовано. Робота написана науковим стилем. Список літератури складається з сучасних закордонних та вітчизняних джерел.

### **Повнота викладу результатів дослідження в опублікованих працях і в авторефераті**

Аналіз матеріалів дисертації свідчить про те, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, представлені до захисту, відображені у періодичних виданнях та у виступах на наукових з'їздах та конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з них 7 статей, у тому числі 6 статей у фахових наукових виданнях України (серед яких 3 статті – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз) та 1 стаття у закордонному журналі, що входить до наукометричної бази SCOPUS; 11 тез, 6 робіт без авторів. Отримано 1 патент на корисну модель. Здобувачем не були використані ідеї або розробки

співавторів публікацій. Зауважень щодо оформлення автореферату та його змісту немає. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

### **Зауваження щодо змісту дисертації**

Дисертація оформлена згідно з вимогами Постанови Кабінету міністрів України і відповідає профілю спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає. Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження:

1. В списку використаної літератури наявні окремі посилання на джерела з терміном публікації більше 10 років.

2. Для пояснення ряду результатів у розділах власних досліджень використані дещо ускладнені граматичні конструкції.

У процесі рецензування виникли питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чим обумовлений вибір фенібуту для комплексного лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом та як Ви можете пояснити його ефект щодо динаміки показників кардіоваскулярного ремоделювання у пролікованих хворих?

2. Чим Ви пояснюєте підвищення кардіоваскулярного ризику саме за шкалою PROCAM у хворих з андрогенним дефіцитом?

3. Як можна пояснити взаємозв'язок рівня пролактину з параметрами судинної жорсткості у обстежених хворих?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Насоненко О.В. на тему: «Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що має науково обґрунтовані результати та вирішує актуальне питання кардіології щодо оптимізації діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у поєднанні з недостатністю тестостерону на підставі вивчення показників добового моніторингу артеріального тиску,



центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання, сироваткових рівнів тестостерону та пролактину.

За актуальністю, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Насоненко О.В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) щодо кандидатських дисертацій за фахом 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

**Проректор з наукової роботи,  
професор кафедри терапії,  
клінічної фармакології та ендокринології  
ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»,  
д.мед.н., професор**



**І.М.Фуштей**

ВЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС	
ПІДТВЕРДЖУЮ	
<i>І. М. Фуштей</i>	
Начальник відділу кадрів	
ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"	
« 12 » 11 20 19 р.	
Підпис	<i>О.Г.Шуль</i>
Прізвище	<i>Швакова О.О.</i>