

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України, проректора з наукової роботи, професора кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Фуштя Івана Михайловича

на дисертаційну роботу асистента кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету Жеманюк Світлани Павлівни на тему: «Особливості системної гемодинаміки, вегетативного забезпечення, агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу високого та дуже високого ризику, лікування та прогноз», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням у світі. В Україні нараховується 10 385 тис. хворих на АГ, тобто кожен третій дорослий має стабільно підвищений артеріальний тиск (АТ), що значною мірою визначає структуру серцево-судинної захворюваності й смертності. І до сьогоднішнього часу існують розбіжності даних офіційної статистики і результатів епідеміологічних досліджень: кількість хворих на АГ в Україні повинна становити 13-15 млн. осіб. Отже, АГ в нашій країні залишається не в повній мірі виявленою. У десятку провідних причин смерті у світі входять інсульт (друга позиція) і АГ (десята позиція). Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів розвитку АГ і вдосконаленні підходів до її лікування, гіпертензія залишається найбільш впливовою причиною смерті поміж факторів ризику, які підлягають модифікації. Значна поширеність цього захворювання і його тяжкі наслідки (мозковий інсульт, інфаркт міокарда,

серцева недостатність тощо) зумовлюють особливу увагу лікарів до діагностики та терапії АГ. Низька ефективність лікування гіпертензії в Україні є серйозною проблемою сучасної кардіології, яка вимагає вивчення причин не тільки пов'язаних з хворим, його прихильністю до лікування, технічними проблемами, насамперед з визначенням особливостей гемодинаміки, вегетативного балансу, порушень функціональної активності тромбоцитів.

Тому вивчення незалежних предикторів неконтрольованої та ускладненої гіпертензії з урахуванням особливостей системної гемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму, агрегації тромбоцитів набувають особливого значення і дисертація Жеманюк Світлани Павлівни, метою якої є удосконалення методів діагностики і контролю АГ у хворих на ГХ на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей, змін системної гемодинаміки, вегетативного балансу, агрегаційної активності тромбоцитів, що асоціюються з недосягненням цільового рівня АГ, з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом захворювання, та індивідуалізація антигіпертензивної терапії з урахуванням компонентів добового моніторингу АГ (ДМАТ), є своєчасною і актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету МОЗ України (№ 0117U006959) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри на тему «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)». У рамках зазначеної теми дисертантка здійснила набір тематичних хворих, самостійно провела ДМАТ та ЕКГ, оптичну турбідиметричну агрегатометрію, статистичну обробку матеріалу.

провела ДМАТ та ЕКГ, оптичну турбідиметричну агрегатометрію, статистичну обробку матеріалу.

Наукова новизна. Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше показана відсутність тотожності показників системної гемодинаміки за ДМАТ (систоличний, діастолічний, середньогемодинамічний компоненти АТ підвищені) у хворих на ГХ із контрольованим рівнем АТ при застосуванні антигіпертензивних засобів першої лінії при порівнянні із практично здоровими особами, зіставними за віком та статтю.

Вперше одержано результати щодо змін профіля системної гемодинаміки, що проявляються сталим підвищенням пульсового компонента АТ (ПАТ), нічним збільшенням систолічного (САТ) з одночасним зниженням САТ у ранкові та денні години, збільшенням середньогемодинамічного (СрАТ) за день, змінами варіабельності АТ: зниження варіабельності СрАТ за добу та варіабельності ПАТ за ніч, збільшення ААСІ у нічний час – та підвищення питомої ваги осіб із mild dipping циркадним профілем діастолічного тиску (ДАТ) у хворих на ГХ із ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом захворювання на противагу хворим на ГХ із неконтрольованим рівнем АТ.

Вперше представлено оптимальну модель прогнозу, яка скорегована за віком, статтю та наявністю цукрового діабету, недосягнення цільового рівня АТ, що включає величини добового середньогемодинамічного та пульсового компонентів АТ, а також одного з показників навантаження діастолічною гіпертензією, а саме індекс площі нормалізований.

Вперше одержано модель прогнозу, що описує наявність ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу ГХ, яка складається із факторів: СрАТ, що обчислено за формулою Wezler-Bögerг показників ДМАТ, довготривалого дослідження ВРС, а саме SDNN, та функціональної активності тромбоцитів за площею першої хвилини адреналін індукованої агрегації тромбоцитів оптичної агрегатометрії.

Удосконалено найефективнішу стратегію призначення антигіпертензивних засобів хворим на ГХ щодо успішного досягнення контрольованого тиску, яка передбачає прийом інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) / блокатора рецепторів ангіотензину (БРА), діуретика, β -адреноблокатора.

Удосконалено стратегію призначення антигіпертензивних засобів хворим на ГХ із ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, що враховує наявність однакового ефекту досягнення цільового рівня АТ багатокomпонентної та однокомпонентної терапії в короткотривалому періоді.

Дістало подальшого розвитку дослідження особливостей вегетативного балансу за довготривалим аналізом ВРС, за яким незалежно від рівня АТ у хворих на ГХ II–III стадії визначається збільшена активація парасимпатичної ланки ВНС, а у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом навпаки: пригнічення парасимпатичного відділа на фоні інгібіції загальної ВРС та активації симпатичного відділа.

Дістав подальший розвиток аналіз змін функціональної активності тромбоцитів за даними світлової агрегатометрії, що передбачає значну інгібіцію адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів за відсутності змін АДФ-залежної у хворих на ГХ II–III стадії, які мають контрольований рівень АТ, порівняно із практично здоровими особами, та у хворих ГХ із ускладненим ішемічним інсультом перебігом ГХ при зіставленні результатів осіб із неконтрольованим рівнем АТ; відсутність асоціації активності адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів із рівнем системною гемодинамікою у хворих на ГХ II–III стадії, проте, наявність значного пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів при вищому рівні АТ.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертантом обґрунтована необхідність стратифікації хворих на ГХ II–III стадії щодо визначення ризику досягнення цільового рівня АТ. Запропонована диференційована схема призначення засобів антигіпертензивної терапії

на підставі денних величин тиску ДМАТ хворим на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом. Обґрунтовано призначення антигіпертензивних засобів хворим на ГХ II–III стадії високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику у відповідності до прогнозу ефективної відповіді на антигіпертензивну терапію.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впровадженні у практичну діяльність відділень кардіологічного, терапевтичного, неврологічного профілю лікувально-профілактичних закладів України. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу Запорізького державного медичного університету МОЗ України (кафедри внутрішніх хвороб 3, кафедри внутрішніх хвороб 2), ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (кафедри внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії), ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені достатнім обсягом клінічного матеріалу. Основні наукові положення дисертаційної роботи базуються на результатах клінічного дослідження 179 хворих на ГХ II-III стадії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику та 13 нормотензивних пацієнтів з використанням сучасних, відповідних поставленим задачам методів досліджень: ДМАТ, ЕКГ, агрегатометрія. Для аналізу отриманих результатів дисертанткою використано статистичні методи, які обумовили високу достовірність результатів. Усе вищезазначене дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформовані у дисертаційній роботі, обґрунтованими і достовірними. Висновки та практичні рекомендації науково

аргументовані, логічно пов'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження.

Характеристика структури та змісту дисертації. Дисертацію викладено державною мовою. Матеріали роботи представлено на 297 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 29 таблицями та 27 рисунками. Робота складається із анотацій (українською та англійською), вступу, огляду літератури, клінічної характеристики, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 281 джерело (52 – кирилицею та 229 – латиницею), 3 додатків. Обсяг основного тексту складає 153 сторінки.

У вступі чітко обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено предмет, об'єкт і мету, сформульовано задачі дослідження, розкрито суть наукової новизни та практичного значення роботи, відображено особистий внесок здобувача. Викладено дані щодо апробації роботи і висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях. Усі розділи вступу оформлено згідно існуючих вимог.

Розділ 1 (огляд літератури) містить 3 підрозділи, присвячений аналізу сучасних даних наукових досліджень за проблемою неконтрольованої, ускладненої гіпертензії у хворих на АГ й ГХ, аналізу чинників, з якими асоціюється недосягнення цільового рівня АТ та прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень. Закінчується розділ коротким резюме стосовно перспективності та необхідності проведення дослідження.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» охарактеризовано дизайн дослідження, деталізовано критерії включення та виключення. Дуже детально викладені методи дослідження, які були використані в роботі. Обрані методи статистичної обробки відповідають завданням та дизайну дисертаційної роботи.

Три подальші розділи присвячені результатам власних досліджень. У розділі 3 представлено особливості системної гемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму, агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ в залежності від рівня АТ та наявності ускладненого перебігу (ішемічного півкульного інсульту). Проведено порівняльний аналіз показників ДМАТ хворих на ГХ із контрольованим АТ на тлі антигіпертензивної терапії та практично здорових осіб. У хворих на ГХ проти практично здорових осіб достовірно переважали величини САТ (середній показник та індекс часу навантаження гіпертензією – за добу і день; індекс вимірювання, індекс площі і площі нормалізований – за день, а також варіабельність за добу; окремі показники САТ вранішнього часу); визначались більші параметри ДАТ (індекс часу – за день; індекс площі і площі нормалізований – за добу і день; показники варіабельності – за добу і ніч); були вищі величини СрАТ (середній показник – за день; дані варіабельності – за ніч); проте, нижчий – ААСІ за день. Результати ВРС хворих на ГХ з контрольованим АТ, порівнюючи з практично здоровими особами, продемонстрували як збільшення окремих величин (pNN50 – за добу; HF і HFn – за добу та ніч), так і зменшення (симпато-вагального індексу – за добу та ніч). Дослідження адреналін-індукованої агрегації хворих на ГХ проти практично здорових осіб виявило нижчі значення величин наприкінці запису, а АДФ-індукованої – на початку реєстрації.

Хворі на ГХ з неконтрольованим АТ проти хворих з контрольованим АТ виявили вірогідне переважання більшості параметрів ДМАТ за добу, день, ніч. Хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ, мали абсолютно зіставні результати ВРС. Дані адреналін-індукованої агрегації хворих на ГХ з неконтрольованим, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ, продемонстрували достовірно нижчий коефіцієнт дезагрегації п'ятихвилинного періоду. Результати АДФ-залежної агрегації виявили нижчий рівень переважної більшості величин агрегації у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з контрольованим.

Хворі на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, мали достовірно вищі показники середнього САТ за ніч, ПАТ за добу, день, ніч, а також індекс площі нормалізований САТ за добу; ААСІ за ніч; нічного індексу САТ та ДАТ. Вірогідно нижчі були: денний рівень СрАТ за емпіричним алгоритмом та Wezler-Böger; параметри САТ вранішнього, передранкового періоду; варіабельність ПАТ за ніч та СрАТ за добу; циркадний індекс САТ і ДАТ у хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим АТ. Хворі на ГХ з ускладненим перебігом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ виявили менший відсоток осіб з dipping профілем ДАТ та вищий – хворих, які мали mild dipping профіль ДАТ. Дослідження ВРС хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ продемонструвало нижчі часові величини SDNN і SDANN за добу та день; спектральні дані HF_n – за добу, ніч, але вищий LF – за добу, день та LF / HF – за добу. Аналіз адреналін-індукованої агрегації хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, виявив достовірне зниження абсолютної більшості показників. Водночас за низкою величин АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ було збільшення величин агрегації наприкінці запису.

У розділі 4 відображено результати пошуку незалежних предикторів недосягнення цільового рівня АТ та ймовірного ускладненого перебігу у хворих на ГХ. До факторів, що асоціювались з імовірністю недосягнення цільового рівня АТ, належали добові показники САТ, ДАТ, ПАТ, СрАТ, індекс площі нормалізований ДАТ і денні величини СрАТ, індекс площі нормалізований ДАТ. Фактори, що були пов'язані з ускладненим перебігом: площа за першу хв. агрегації тромбоцитів; добовий ПАТ; mild dipping циркадний ритм ДАТ і rising / absence of dipping САТ; добовий SDNN; СрАТ; варіабельність ПАТ та добовий ААСІ.

Розділ 5 присвячений аналізу ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ II-III стадії в залежності від рівня АТ й ускладненого перебігу. Встановлено, що оптимальна корекція гемодинамічного стану, що асоціювалась з імовірністю контролю АТ у хворих на ГХ, передбачалась призначенням антигіпертензивної терапії, до схеми якої включено ІАПФ або БРА, діуретик, β -адреноблокатор, що підвищувало ВШ досягнення цільового АТ майже у п'ять разів. Хворі на ГХ з ускладненим перебігом, які отримували одно- або багатокомпонентну терапію, не розрізнялись за переважною більшістю величин ДМАТ наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції. Достовірно більший був показник СрАТ за день у хворих на багатокомпонентній терапії. Досягнення цільового рівня «офісного» АТ у хворих на ГХ з ускладненим перебігом не залежало від обраної стратегії лікування. Корекція гемодинаміки однокомпонентною терапією ІАПФ / БРА підвищувала ВШ досягнення цільового рівня АТ майже у двадцять разів, незалежно від віку, статі та наявності цукрового діабету.

В розділі узагальнення результатів дослідження автор веде полеміку з приводу отриманих даних і детально обговорює дискусійні питання. Розділ охоплює всі напрямки дисертаційної роботи. Автор надає змістовний, глибоко обґрунтований аналіз проведеного дослідження і характеризує результати.

Результати дисертаційної роботи відображено у 8 висновках, які відповідають поставленій меті, задачам і змісту дисертації. Сформульовані автором практичні рекомендації змістовні, детальні та мають конкретне застосування у клінічній практиці.

Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 26 наукових робіт, з них 10 статей – у фахових виданнях, що рекомендовані ДАК України, і в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 15 тез доповідей у матеріалах, збірниках наукових

конференцій і конгресів, 6 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи.

За результатами рецензування дисертаційної роботи Жеманок С.П. слід відзначити її важливість та своєчасність для сучасної кардіологічної науки. Під час аналізу роботи принципових зауважень не виникло, однак, звертає на себе увагу 3 розділ, зокрема підрозділи 3.1.1, 3.1.2 та 3.1.4, які, на мій погляд, можна було б подати у скороченому вигляді. Вказане зауваження носить рекомендаційний характер, не впливає на загальну позитивну оцінку та не знижує якість дисертаційної роботи. Зміст автореферату відповідає матеріалам дисертаційної роботи. Автореферат і дисертація оформлені у відповідності до існуючих вимог.

В плані обговорення здобувачу пропонуються наступні запитання:

1. Чому на Ваш погляд хворі на гіпертонічну хворобу II-III стадії з контрольованим артеріальним тиском за параметрами пульсового артеріального тиску були зіставні із показниками практично здорових осіб?

2. Ви довели, що у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом захворювання відбувається вірогідне пригнічення тільки адреналін-індукованої агрегації, а аденозиндифосфат-залежна агрегація тромбоцитів залишається незмінною. Чи вплине цей результат на подальшу стратегію антиагрегантної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії, перебіг якої ускладнився ішемічним півкульним інсультом?

3. Чому на Вашу думку у хворих на гіпертонічну хворобу II-III стадії з контрольованим та неконтрольованим артеріальним тиском на тлі

антигіпертензивної терапії спостерігаються односпрямовані зсуви варіабельності ритму серця?

Висновок. Дисертаційна робота Жеманюк Світлани Павлівни на тему «Особливості системної гемодинаміки, вегетативного забезпечення, агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу високого та дуже високого ризику, лікування та прогноз» містить раніше не захищені наукові положення й отримані безпосередньо автором науково обґрунтовані результати. Дисертація є завершеною науковою працею, що вирішує актуальне завдання сучасної кардіології стосовно підвищення ефективності діагностики та контролю АТ у хворих на ГХ, з перебігом, що ускладнився ішемічним півкульним інсультом. За актуальністю, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Проректор з наукової роботи,
професор кафедри терапії, клінічної
фармакології та ендокринології
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

І.М. Фуштей

