

## **В І Д Г У К**

**офіційного опонента завідувача кафедри внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук, професора Куряти Олександра Вікторовича на дисертаційну роботу асистента кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету МОЗ України 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 проблемою номер один у світі та в Україні через високу серцево-судинну захворюваність та смертність. Причини такої ситуації полягають у низькій ефективності лікування АГ в Україні, яка не перевищує 8 %. Переважна більшість досліджень присвячених вивченню ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на АГ в Україні нажалі не стосується особливостей гемодинаміки, вегетативного балансу, а зосереджено на прихильності пацієнтів до лікування. Недостатньо уваги приділяється питанню змін агрегаційних властивостей тромбоцитів, попри те, що найбільш загрозливі ускладнення гіпертензії, мозковий інсульт та інфаркт міокарда, носять атеротромботичний характер. Тому вивчення незалежних предикторів неконтрольованої та ускладненої гіпертензії з урахуванням особливостей системної гемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму, агрегації тромбоцитів набувають особливої актуальності і цілком доцільні на сучасному етапі розвитку кардіології.

Дисертаційна робота Світлани Павлівни Жеманюк присвячена вдосконаленню методів діагностики, лікування та прогнозу перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) у хворих з неконтрольованою та ускладненою гіпертензією, що є своєчасним та актуальним завданням сучасної кардіології.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційне дослідження виконано згідно з планом і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету МОЗ України на тему «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», номер державної реєстрації 0117U006959. Дисертант є співвиконавцем науково-дослідної роботи. У рамках зазначеної теми автором здійснено підбір тематичних хворих, проведено клініко-інструментальне та лабораторне обстеження осіб, зокрема добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) та добовий моніторинг ЕКГ, агрегація тромбоцитів, динамічне спостереження за хворими, статистична обробка результатів, підготовлено матеріал до друку в наукових виданнях.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій**

Робота вирізняється простим дизайном, чітко сформульованими метою та завданнями. Мета, об'єкт та предмет відповідають обраній темі дисертації. Досягнення мети наукового дослідження реалізовано через виконання коректно поставлених завдань. Наукові положення, висновки дисертації ґрунтуються на результатах комплексних клініко-інструментальних

та лабораторних методів обстеження осіб, які увійшли в дослідження, та дозволило отримати переконливі докази з високим ступенем достовірності.

Дисертантка зосередила свій погляд на трьох провідних ланках патогенезу ГХ – дослідженні системної гемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму та агрегації тромбоцитів. Безумовно позитивною рисою дисертації є використання ДМАТ з аналізом понад 90 параметрів, що проводилось протягом 24х годинного запису. Хочу звернути Вашу увагу на те, що автор використала в якості показника ефективності антигіпертензивної терапії критерії досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ), запропоновані Європейським товариством кардіологів за ДМАТ, а не «офісним» вимірюванням тиску. Дослідження вегетативного балансу проведено з використанням добових записів ЕКГ під час синхронної реєстрації АТ та кардіограми за допомогою комбінованого пристрою. Аналіз показників оптичної турбідиметричної агрегатометрії дозволив з'ясувати зміни функціональних властивостей тромбоцитів під час індукції адреналіном та АДФ, що надало можливість отримати нові наукові дані у хворих на ГХ з контрольованою гіпертензією та з перебігом, що ускладнився ішемічним півкульним інсультом.

Для статистичної обробки даних автором використано параметричні, непараметричні методи, бінарний логістичний регресійний аналіз.

Враховуючи вищенаведене слід зазначити, що роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, у відповідності до вимог, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

### **Наукова новизна**

Дисертаційна робота містить важливі теоретичні та практичні положення, які базуються на вперше отриманих унікальних даних стосовно

особливостей системної гемодинаміки, що визначена на багаточисельних параметрах ДМАТ у хворих на ГХ високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику з контрольованим рівнем АТ. Автором вперше доведено, що у хворих на ГХ залишається навантаження тиском, попри досягнення цільового рівня систолічного (САТ) та діастолічного тиску (ДАТ) на тлі антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії. Показано, що за добовими параметрами навантаження гіпертензією, більшою мірою за денний період, залишаються достовірно підвищеними значення індексів: часу, вимірювань, площі та площі нормалізованої.

Це положення дисертаційної роботи є підставою для перегляду цільового рівня тиску у даної категорії хворих на ГХ, а також для пошуку інших показників ДМАТ, які дозволять проводити більш точний моніторинг змін системної гемодинаміки, ніж середньодобові САТ та ДАТ.

Щодо дослідження вегетативної регуляції серцевого ритму, то вперше дисертанткою отримано дані стосовно змін вегетативного балансу під впливом лікування. Доведено, що у хворих на ГХ високого та дуже високого ризику незалежно від рівня АТ (контроль / неконтроль) антигіпертензивна терапія препаратами першої лінії призводить до зсуву вегетативного балансу в бік переважання парасимпатичної ланки, за умов відсутності змін симпатичної.

Дисертанткою доповнено наукові дані, які стосуються змін варіабельності ритму серця в когорті хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився ішемічним півкульним інсультом. Їм притаманне зниження загальної варіабельності ритму серця, збільшення симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

Вперше показано, що добові профілі АТ асоціюються зі змінами вегетативної нервової системи, та не залежать від ефекту терапії (контрольована гіпертензія чи ні).

Дисертанткою доведено наукові дані стосовно змін функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ, що виявляються зниженням

активності лише адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на тлі підвищення АДФ-залежної (тобто гіперагрегація) при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти, що безумовно, вимагає перегляду підходів до антиагрегантної терапії у цієї категорії хворих з метою попередження ймовірних атеротромботичних ускладнень.

Також слід зазначити, що дисертанткою вперше продемонстровано, що оптимальним показником ДМАТ, за яким слід відстежувати ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ високого та дуже високого ризику, особливо у хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився ішемічним півкульним інсультом, є середній гемодинамічний тиск (СрАТ), який краще аніж САТ, ДАТ та пульсовий тиск (ПАТ), віддзеркалює зміни системної гемодинаміки. Показано, що єдиним показником ДМАТ у хворих на ГХ з ішемічним півкульним інсультом наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції, за яким слід обирати антигіпертензивну стратегію (монотерапію або іншу стратегію призначення), є саме СрАТ, оскільки інші параметри виявляються побідними.

Слід також підкреслити статистичну обробку отриманого матеріалу, яка дозволила Світлані Павлівні встановити незалежні предиктори недосягнення цільового тиску та виникнення ймовірного ускладнення, а саме ішемічного півкульного інсульту, у хворих на ГХ. Хотілось би підкреслити, що в прогностичні моделі недосягнення цільового АТ увійшли тільки показники системної гемодинаміки, що визначено за параметрами ДМАТ, тоді як до моделей прогнозу ймовірного ішемічного півкульного інсульту потрапили не тільки показники системної гемодинаміки, а й вегетативної регуляції серцевого ритму та агрегації тромбоцитів, що безперечно доводить участь цих ланок патогенезу у розвитку ускладнення ГХ. Обрані методи статистичної обробки результатів повністю відповідають меті, завданням та дизайну дослідження.

Що стосується аналізу ефективності антигіпертензивної терапії, яка проведена в роботі, вона всебічна та глибока. Дуже важливим є висновок

автора щодо найбільш ефективної схеми лікування обстежених хворих, а саме потрійної терапії із застосуванням інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) / блокатору рецепторів ангіотензину (БРА), діуретика,  $\beta$ -адреноблокатору. Але слід зауважити, що це стосується виключно когорти хворих на ГХ високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, які у відповідності до критеріїв включення були залучені до дослідження.

Суттєвими для науки є висновки дисертації щодо антигіпертензивної стратегії у хворих на ішемічний півкульний інсульт, який є ускладненням ГХ. Доведено відсутність суттєвої різниці інтенсифікації антигіпертензивного лікування після гострої гіпертензивної реакції. Дисертантка довела однакову ефективність моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії щодо досягненні цільового «офісного» АТ, нижчого 140 / 90 мм рт. ст., на четвертому тижні захворювання, тобто наприкінці госпітального періоду лікування, що має вкрай важливе значення для вторинної профілактики ішемічного інсульту у хворих, які не отримали тромболітичну терапії при госпіталізації.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Насамперед, полягає в розробці чітких прогностичних критеріїв недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, які базуються на показниках системної гемодинаміки та мають важливе значення для практичної ланки охорони здоров'я. У хворих на ГХ визначено незалежні предиктори виникнення ішемічного півкульного інсульту, розроблено антигіпертензивну стратегію корекції підвищеного тиску, обґрунтовано терміни відновлення антигіпертензивної терапії та визначено переваги застосування ІАПФ / БРА у хворих в гострому періоді ішемічного півкульного інсульту.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров'я Запорізької, Дніпропетровської, Чернівецької, Івано-

Франківської та Львівської областей України. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на профільних кафедрах Запорізького державного медичного університету МОЗ України, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Крім того, результати роботи доповідались на українських та міжнародних наукових зібраннях, у тому числі конгресах, конференціях.

### **Структура та обсяг дисертації**

Структура дисертаційної роботи С. П. Жеманюк загальноприйнята, текст написано державною мовою і складається із анотацій (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених осіб, матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 281 джерело (з них 51 – кирилицею та 229 – латиною латиницею), додатків.

Матеріали роботи викладено на 297 сторінках друкованого тексту, обсяг основного тексту складає 153 сторінки. Дисертацію проілюстровано 29 таблицями та 27 рисунками.

У вступі автором обґрунтовано вибір обраної теми, сформульовано мету і задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, визначено особистий внесок, наведено дані щодо апробації результатів роботи.

Розділ 1 (огляд літератури) присвячено систематизації даних наукових досліджень щодо контрольованої, неконтрольованої, ускладненої гіпертензії у хворих, з'ясуванню факторів ризику, з якими асоціюється недосягнення цільового рівня АТ, а також чинники прогнозу розвитку імовірних серцево-судинних ускладнень, насамперед ішемічного інсульту. Розділ складається з чотирьох підрозділів. Зроблено ретельний огляд даних щодо системної

гемодинаміки, варіабельності ритму серця, агрегації тромбоцитів у даної когорти осіб.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» наведено дизайн, критерії включення та виключення осіб, методи дослідження, які були використані в роботі.

Розділ 3 присвячено результатам власних досліджень особливостей системної гемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму, агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ в залежності від досягнення цільового рівня АТ та наявності ішемічного півкульного інсульту, що ускладнило перебіг захворювання.

У розділі 4 відображено результати пошуку серед показників системної гемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму, агрегації тромбоцитів незалежних предикторів недосягнення цільового рівня АТ та ішемічного півкульного інсульту у хворих на ГХ.

У розділі 5 представлено аналіз ефективності призначеної антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ в залежності від досягнення цільового рівня АТ та з перебігом, що ускладнився ішемічним півкульним інсультом.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор обговорює отримані дані з точки зору існуючих сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування хворих на ГХ. Дисертантка надає змістовний, глибокий, обґрунтований аналіз результатів власних досліджень. Розділ охоплює всі напрямки дисертаційної роботи.

Результати дисертаційної роботи відображено у 8 висновках, які відповідають поставленій меті, задачам та змісту дисертації.

Сформульовані автором практичні рекомендації змістовні, детальні та мають конкретне застосування в клінічній практиці.

Матеріали дисертаційної роботи повністю відображені в авторефераті, який за змістом ідентичний основним положенням дисертації. Зауважень щодо його оформлення та змісту немає.



## **Повнота викладання 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 та конгресів, 6 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи**

Принципових зауважень до оформлення та змісту дисертації і автореферату немає.

Водночас, в ході рецензування роботи виникли зауваження, які не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи, і не зменшують її наукову та практичну значущість.

1. Розділ 3 перевантажено цифровим матеріалом.
2. Зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки (с.3, с.164, с.243).

В плані обговорення здобувачу пропонуються наступні запитання:

1. Чому в якості моделі ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби Ви обрали ішемічний півкульний інсульт?
2. Чим пояснити найкращий результат досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II-III стадії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику під час призначення антигіпертензивного лікування із додаванням  $\beta$ -адреноблокатору?
3. Яке відсоткове співвідношення хворих, які досягли та не досягли цільовий рівень тиску, в когорті обстежених Вами хворих на гіпертонічну хворобу.

### 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 та отримані безпосередньо автором науково обґрунтовані результати. Дисертація є завершеною науковою працею, що вирішує актуальне завдання сучасної кардіології щодо підвищення ефективності діагностики та контролю АТ у хворих на ГХ, у тому числі перебіг якої ускладнився ішемічним півкульним інсультом. За актуальністю теми, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», що затверджено постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (із змінами), що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

#### Офіційний опонент:

завідувач кафедри  
внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України»,  
доктор медичних наук, професор

О.В. Курята

