

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Марушка Юрія Володимировича на дисертаційну роботу Товми Анастасії Володимирівни «Удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією», подану до спеціалізованої вченої ради

Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

### АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Актуальність дисертаційної теми не викликає сумнівів. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається провідним фактором ризику несприятливих кардіоваскулярних подій, які негативно впливають на тривалість життя населення.

Раніше вважалось, що АГ – це проблема дорослого населення, але завдяки впровадженню в педіатричну практику методів вимірювання артеріального тиску (АТ) та нормативних даних з'ясувалось, що кількість дітей з рівнем АТ, який перевищує вікову норму, значно більше. Сьогодні спостерігається тенденція до "омолодження" та хронізації перебігу АГ, що привертає велику увагу науковців та практичних лікарів до цієї проблеми.

Актуальність наукових досліджень підліткової АГ обумовлена достатньо високим рівнем розповсюдженості захворювання. Так, в окремих дослідженнях поширеність АГ серед підлітків досягає 20%. Для підліткової АГ характерно швидке прогресування захворювання з ураженням органів-мішеней, в першу чергу серця.

Доведено, що навіть незначне підвищення АТ має негативний вплив на структурно-функціональний стан міокарда. Під впливом АГ близько у 40% підлітків формується гіпертрофія лівого шлуночка. Це вказує на важливість своєчасної діагностики первинної АГ, визначення ускладнень та призначення адекватної терапії.

Недостатньо дослідженими залишаються питання своєчасної діагностики підліткової АГ, а також механізмів залучення у патологічний процес органівмішеної при АГ. Сьогодні важливим є пошук генетичних предикторів розвитку ремоделювання лівого шлуночка, що в подальшому дозволить попередити розвиток гіпертонічної хвороби в дорослому віці, а також дасть можливість встановити потенційний взаємозв'язок генів з клінічними особливостями захворювання.

Враховуючи вищенаведене, тема дисертаційної роботи Товми Анастасії Володимирівни, яка присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з артеріальною гіпертензією є актуальною, а проведене 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 пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету «Розробка нових підходів до медичної допомоги підліткам та особам молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах вищого навчального закладу» (№ державної реєстрації 0115U003874). Дисертант є співвиконавцем теми. Автором особисто проведене обстеження підлітків, статистична обробка отриманих результатів, підготувала матеріали до друку у наукових виданнях, впровадження нововведення у практичну діяльність лікувальних закладів та учбовий процес вищих навчальних закладів.

### **СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА ПРАКТИЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ**

В роботі чітко сформульована мета та використані адекватні методи її досягнення. Дисертація виконана на достатній кількості клінічного матеріалу – у дослідження було залучено 124 підлітки, що були розподілені на основну та контрольну групу. Всі пацієнти порівняні за віком, що дозволило отримати достовірні статистичні дані.

Автором для вирішення поставлених завдань були використані сучасні методи дослідження, зокрема: загальноклінічне обстеження, добове моніторування артеріального тиску та електрокардіографії, ехокардіографія, розрахунок електрокардіографічного індексу Соколова-Лайона, визначення рівня експресії генів сімейства NFATC та вивчення взаємозв'язку їх поліморфізмів з клінічними проявами захворювання, опитування за анкетой SF-36.

Дисертанткою проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням параметричних, непараметричних методів, кореляційного, регресійного та ROC-аналізів, на підставі яких сформульовані основні положення дисертації. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завдання висновки і практичні рекомендації є логічними і науково обгрунтованими.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження, одержані показники статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації достовірними та науково обгрунтованими.

### **НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Автором вперше встановлена асоціація однонуклеотидного поліморфізму rs7240256 гену NFATC1 з підвищеним рівнем артеріального тиску, що доповнюють групу гіпертензивних генів. Водночас rs2229309 гену NFATC4 асоціюється із розвитком ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною АГ.

Доведено прогностичну значимість електрокардіографічного індексу Соколова-Лайона в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка за 6-12 місяців до її формування.

Дисертантом вперше визначений взаємозв'язок низьких показників якості життя за шкалами анкети SF-36 із генотипом TT rs11665469 гену NFATC1 у підлітків з первинною АГ.

Уточнено значення прогностичних факторів розвитку ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з первинною АГ на момент встановлення діагнозу. До них належать товщина задньої стінки лівого шлуночка, середньодобовий пульсовий артеріальний тиск та індекс маси тіла.

### **ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Автором розроблено та впроваджено у клінічну практику прогностичне рівняння для оцінки ризику розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною АГ, яке уточнює товщину задньої стінки лівого шлуночка ( $>8,0$  мм), середньодобовий пульсовий АТ за даними добового моніторингу ( $>57$  мм рт. ст.) та індекс маси тіла ( $>25$  кг/м<sup>2</sup>) на момент дослідження.

Впроваджено в практику спосіб прогнозування формування гіпертрофії ЛШ у підлітків 16-17 років з первинною АГ (патент України на корисну модель № 123000).

На підставі отриманих даних автором обґрунтована доцільність визначення поліморфізмів та експресії генів NFATC1 і NFATC4 для вирішення необхідності своєчасного призначення медикаментозного лікування у підлітків з первинною АГ.

Основні положення та одержані результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність медичних установ: КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5», м. Запоріжжя, КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, КУ «Василівська ЦРЛ» ВРР ЗО, Запорізької області, КЗ «ДМДКЛ №2», м. Дніпро. Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; кафедри педіатрії №1 НМАПО ім. П. Л. Шупика; кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика; кафедри

педіатрії №1 Одеського національного медичного університету. Результати дослідження неодноразово доповідалися на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях і конгресах.

### **СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертація Товми А.В. написана українською мовою за загальноприйнятим планом та базується на результатах оригінального наукового дослідження. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (217 джерел), додатків. Ілюстрована 42 таблицями та 17 рисунками.

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної для дослідження теми, чітко формулює мету та завдання дослідження. Також описані наукова новизна, практичне значення роботи, особистий внесок автора, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації та структуру дисертації.

Перший розділ присвячений огляду літератури за темою дослідження. В огляді літератури проведений змістовний, ретельний аналіз даних, що детально висвітлює основні вивчені та не вивчені аспекти проблем, яким присвячена дисертація. Охарактеризовано сучасні погляди науковців на найбільш актуальні питання. Детально автором вивчено різні погляди на проблему як у закордонних, так і вітчизняних літературних джерелах.

У другому розділі наведена клінічна характеристика хворих, їх розподіл на групи, схематично наведений дизайн, критерії включення та виключення із дослідження, детально описана загальна методологія використовуваних досліджень. Використані сучасні методи статистичної обробки даних. Проведене дослідження характеризується достатнім обсягом та достатнім методичним рівнем.

У третьому розділі наведені результати показників офісного вимірювання артеріального тиску та його добового моніторування, частоти серцевих скорочень та варіабельності серцевого ритму за даними холтер-моніторування,

Ехо-КГ в динаміці у обстежених підлітків. Обґрунтована доцільність використання опитувальника SF-36 у підлітків з первинною АГ в динаміці. Автором виявлене прогностичне значення індексу Соколова-Лайона в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка за 6-12 місяців до її формування.

Четвертий розділ присвячений прогностичному значенню генів сімейства NFATC у формуванні артеріальної гіпертензії у підлітків дисертанткою встановлено взаємозв'язок поліморфізму гену NFATC1 з підвищеним рівнем систолічного АТ, а також поліморфізму гену NFATC4 із розвитком ремоделювання лівого шлуночка. Також виявлено взаємозв'язок генотипу TT rs11665469 гену NFATC1 з низькими оцінками якості життя за шкалами анкети SF-36 у підлітків з АГ, а саме: загального стану здоров'я; інтенсивності болю; рольового функціонування, обумовленого фізичним станом; життєвої активності; соціального функціонування; психічного здоров'я.

П'ятий розділ містить дані щодо прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією. На підставі кореляційного та регресійного аналізів побудовано рівняння з предикторами розвитку ремоделювання лівого шлуночка, якими є товщина задньої стінки лівого шлуночка  $>0,8$  мм, середньодобовий пульсовий АТ за добовим моніторингом  $>57$  мм рт. ст. та ІМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>.

У шостому розділі проводиться аналіз і обговорення власних результатів, їх співставлення з результатами робіт вітчизняних та закордонних дослідників, висловлена точка зору автора. Результати інтерпретовані і узагальнені в повному обсязі.

Автором сформульовано 7 висновків та 3 практичні рекомендації, які можуть використовуватись у практичній діяльності закладів охорони здоров'я. Зміст автореферату відповідає матеріалам дисертаційної роботи.

## **ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ У ПРАЦЯХ, ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ**

Матеріали дисертації, які представлено до захисту, відображено у повній мірі в публікаціях у періодичних виданнях, виступах на науково-практичних

конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, з яких 5 статей – у фахових наукових виданнях України (серед них 2 – у журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз Web of Science), 28 тез у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів та конференцій, 9 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

### ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

За змістом та оформленням дисертація, в цілому, справляє позитивне враження. Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження, які не мають принципового значення та не зменшують цінності виконаної роботи:

1. Перші два завдання можна об'єднати.
2. В списку використаної літератури наявні окремі посилання на джерела з терміном публікації більше 10 років.
3. Розділ 3 дисертаційної роботи перевантажений табличним матеріалом, деякі доцільно подати у вигляді рисунків.
4. Перший висновок занадто великий. Не має необхідності так деталізувати - відсутність скарг, інше.

Суттєвих зауважень до змісту й оформлення дисертації та автореферату немає. У порядку наукової дискусії пропонуються наступні запитання:

1. В чому полягала модифікація способу життя підлітків з первинною АГ та які харчові рекомендації підліткам з АГ та підвищеною вагою тіла Ви надавали?
2. Чому Ви обрали для генетичного дослідження саме гени сімейства NFATC? Чи є необхідність досліджувати інші гени у цих пацієнтів?
3. Яка тактика спостереження та лікування в подальшому підлітків з виявленою генетичною схильністю?
4. Чи всім підліткам із підвищеним артеріальним тиском, первинною артеріальною гіпертензією показано генетичне обстеження? Чи треба таке обстеження дітям іншого (шкільного) віку з АГ?



## ВИСНОВОК

Дисертація асистента кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету Товми Анастасії Володимирівни «Удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією» є самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну задачу сучасної клінічної педіатрії, яка полягає в удосконаленні діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією на підставі вивчення рівня артеріального тиску за рахунок офісного та добового його вимірювання, електрофізіологічного, структурно-функціонального стану міокарда, молекулярно-генетичного дослідження та самооцінки якості життя. Актуальність теми, обсяг дослідження, наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх впровадження в практичну діяльність дають можливість зробити висновок, що дисертація Товми А.В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (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 дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

**Завідувач кафедри  
педіатрії післядипломної освіти  
Національного медичного університету  
О.О. Богомольця,  
доктор медичних наук, професор**



**Марушко Ю. В.**