

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **Овчаренка Леоніда Сергійовича** на дисертаційну роботу **Товми Анастасії Володимирівни** «Удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія у спеціалізовану вчену раду Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

### Актуальність обраної теми

В Україні, як і в цілому світі, артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем. Це зумовлено як великою поширеністю даного захворювання серед дорослого населення світу до 30%, так і тим, що АГ є одним із значущих факторів ризику серцево-судинних ускладнень. На сьогоднішній день АГ все частіше розглядається як педіатрична проблема. Підвищений артеріальний тиск (АТ) реєструється від 3 до 15% у школярів, в той час як загальна частота АГ у дітей різного віку, в тому числі і підлітків, сягає до 30%. АГ на ранніх стадіях формування не сприймається підлітком як хвороба, тому що в більшості випадків не проявляється симптомами, що ускладнює своєчасну діагностику захворювання та призначення лікування. Гострота проблеми полягає ще й в тому, що патогенез АГ у підлітків визначається численними чинниками. Перспективним напрямком є вивчення ролі спадковості в розвитку первинної АГ та її молекулярно-генетичних основ. Проте небагато даних в Україні щодо особливостей розвитку цього захворювання та строків появи ураження органів-мішеней у підлітків. Тому залишаються складними і до кінця не вирішеними питання щодо своєчасної діагностики кардіоваскулярних подій. Найчастішою несприятливішою подією у підлітків з АГ є ураження серця, а саме гіпертрофія лівого шлуночка. Серед підлітків з первинною АГ поширеність гіпертрофії лівого шлуночка коливається від 4,8 до 50%. У зв'язку з цим набуває значення

виявлення прогностичних факторів розвитку ремоделювання лівого шлуночка серця у підлітків за допомогою клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментальних обстежень. Дослідження показників самооцінок якості життя у пацієнтів з АГ дозволяє вивчити вплив захворювання на показники фізичного, психологічного, соціального функціонування хворого, а також дає можливість вивчити асоціації самооцінок ЯЖ хворих на АГ з варіабельністю генів, здатних брати участь в патогенезі АГ. Необхідність пошуку нових підходів до своєчасної діагностики АГ та її ускладнень, а також вибір тактики лікування в подальшому набуває важливого значення та дозволяє попередити розвиток гіпертонічної хвороби в дорослому віці, отже, знизити ризик інвалідизації та смертності.

Тому дисертаційна робота Товми Анастасії Володимирівни, яка присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з артеріальною гіпертензією є актуальним, теоретично і практично значущим завданням сучасної педіатрії.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами наукових досліджень**

Дисертаційна робота є фрагментом 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» (державний реєстраційний номер №0115U003874). У рамках зазначеної теми автором проведено набір пацієнтів, комплексне їх обстеження, динамічне спостереження за пацієнтами, аналіз та статистична обробка даних, забезпечене впровадження нововведення у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

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

Дисертаційна робота Товми А.В. є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на високому науковому рівні. Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечені вірним методологічним та методичним

підходами. Дослідження проведено як проспективне впродовж 6-12 місяців з елементами рандомізації у паралельних групах. Дисертація виконана на достатній кількості матеріалу - у дослідження було залучено 118 підлітків, з них 84 склали основну групу з первинною АГ та 34 підлітки із нормотензією увійшли до контрольної групи. За віком групи зіставні та відповідають вимогам до репрезентативної вибірки. Пацієнти з АГ були розподілені на 2 підгрупи в залежності від наявності або відсутності ознак ремоделювання лівого шлуночка. Роботу проведено на сучасному методичному та науковому рівні з використанням різнопланового клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних методів діагностики. Автором проведено вивчення показників самооцінок якості життя у підлітків з первинною АГ, молекулярно-генетичного дослідження у клінічних проявах АГ, офісного та добового моніторингу АТ, електрокардіографії та індексу Соколова-Лайона, варіабельності серцевого ритму, стану ремоделювання лівого шлуночка в динаміці на тлі немедикаментозного методу лікування. Для статистичної обробки даних автором використано параметричні та непараметричні методи, кореляційний, регресійний та ROC-аналізи, що сприяло одержанню достовірних результатів, на основі яких автором сформульовані основні положення дисертації.

Проведене дослідження відповідає поставленій меті та завданням, а висновки і практичні рекомендації є достовірними та науково обґрунтованими.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Дисертанткою вперше встановлено, що підлітки-носії алелі С rs7240256 гену NFATC1 мають підвищені середньодобові значення систолічного АТ, а також носії алелі G rs2229309 гену NFATC4 мають асоціацію із розвитком ремоделювання лівого шлуночка.

Виявлені низькі самооцінки якості життя за анкетною SF-36 у підлітків з АГ в асоціації із генотипом TT rs11665469 гену NFATC1.

Автором доповнені наукові дані про те, що індекс Соколова-Лайона має прогностичне значення на момент встановлення діагнозу первинної АГ в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка впродовж 6-12 місяців.

Вперше запропоновано використання прогностичного рівняння ризику розвитку ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з первинною АГ на початку обстеження.

**Практичне значення дисертаційної роботи** полягає в тому, що автором розроблено і впроваджено в практику спосіб прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка за 6-12 місяців до її формування за допомогою розрахунку електрокардіографічного індексу Соколова-Лайона. Обґрунтована доцільність використання способу прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією на початку обстеження, яке містить товщину задньої стінки лівого шлуночка ( $>0,8$  мм), середньодобовий пульсовий АТ ( $>57$  мм рт. ст.), індекс маси тіла ( $>25$  кг/м<sup>2</sup>).

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я: Запорізької, Дніпропетровської областей. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, педіатрії №1 НМАПО ім. П. Л. Шупика, дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика, педіатрії №1 Одеського національного медичного університету.

#### **Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи 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. Основні положення роботи обговорювалися і доповідалися на



Всеукраїнській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2016); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016» (м. Запоріжжя, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді» (м. Харків, 2016); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (м. Запоріжжя, 2017); XII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2017); XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання, м. Полтава, 2017).

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності**

Дисертація містить 199 сторінок друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 217 джерел (з них 112 кирилицею, 105 латиною) і займає 29 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 17 рисунками та 42 таблицями.

У вступі автором обґрунтовано вибір теми та актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі, наведена інформація про наукову та практичну значущість роботи, особистий внесок автора, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації та структуру дисертації. Вступ написано і структуровано згідно з вимогами до дисертаційних робіт.

У першому розділі, який присвячений огляду літератури, узагальнено наукові дані щодо поширеності первинної артеріальної гіпертензії у підлітків, наведено аргументований аналіз досліджень, присвячених вивченню факторів

ризиком захворювання, стану здоров'я підлітків, діагностики первинної артеріальної гіпертензії, показників варіації серцевого ритму та патогенетичних основ розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця у підлітків з АГ. Дисертант наводить сучасні погляди на значення експресії та поліморфізму генів сімейства NFATC, а також електрокардіографічного показника-індексу Соколова-Лайона у формуванні гіпертрофії лівого шлуночка.

Другий розділ містить інформацію про об'єкт та методи, які були використані при виконанні роботи. Результати дослідження ґрунтуються на матеріалах обстеження 124 підлітків. Заслуговує позитивної оцінки продуманий та обґрунтований дизайн дослідження. У даному розділі належним чином розкривається методологія і методи дослідження, наведені дані щодо обсягу досліджень в кожній групі підлітків. Використання широкого набору сучасних та адекватних методів під час проведення науково-дослідної роботи є достатнім для вирішення поставлених задач. Для обробки одержаних результатів дослідження використаний сучасний статистичний аналіз.

Результати власних досліджень (розділ 3, 4 і 5) викладені досить повно, автор ретельно описує і аналізує результати дослідження.

Третій розділ «Показники артеріального тиску, електрофізіологічного та структурно-функціонального стану міокарду лівого шлуночка, самооцінок якості життя у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією». Одержані та проаналізовані результати показників офісного вимірювання артеріального тиску та його добового моніторування, частоти серцевих скорочень та варіабельності серцевого ритму за даними холтер-моніторування, структурно-функціонального стану міокарда у обстежених підлітків. Автор показала, що незважаючи на призначене немедикаментозне лікування на початку обстеження підлітків з АГ спостерігався прогресивний розвиток ремоделювання лівого шлуночка за даними Ехо-КГ в динаміці у підлітків з первинною АГ. Водночас виявлено, прогностичне значення індексу Соколова-Лайона в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка за 6-12 місяців до її формування. Також наведені

результати самооцінок якості життя за анкетною SF-36 у підлітків з АГ в динаміці.

В четвертому розділі «Прогностичне значення генів сімейства NFATC у формуванні артеріальної гіпертензії у підлітків» дисертант дослідила рівень експресії генів сімейства NFATC та визначила взаємозв'язок однонуклеотидного поліморфізму цих генів з клінічними проявами АГ.

П'ятий розділ «Прогнозування розвитку ремоделювання лівого шлуночка у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією» містить результати аналізу однорічного спостереження за пацієнтами. За допомогою ROC-аналізу встановлено, що незалежними предикторами розвитку ремоделювання лівого шлуночка є товщина задньої стінки лівого шлуночка ( $>8,0$  мм), індекс маси тіла ( $>25$  кг/м<sup>2</sup>) та середньодобовий пульсовий артеріальний тиск ( $>57$  мм рт. ст.) на початку обстеження.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить глибокий аналіз проведених досліджень, аналізує повноту вирішення його завдань. Порівнюючи результати власних досліджень з результатами аналогічних досліджень інших авторів, науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

В кінці розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» приведено перелік наукових праць, в яких висвітлені одержані результати НДР, які характеризують інформативність, достовірність і наукову новизну дослідження.

Висновки дисертаційної роботи у кількості 7 аргументовані, стислі, є результатом обробки фактичного матеріалу дисертації, підкреслюють як клінічне значення роботи, так і новизну одержаних результатів та відповідають меті і задачам дослідження.

Автор надає чіткі практичні рекомендації, які можуть бути впроваджені в практику роботи лікувально-профілактичних закладів.

Матеріали дисертаційної роботи повністю відображені в авторефераті, який за змістом відтворює основні положення дисертації. Зауважень щодо його оформлення та змісту немає.

Дисертація та автореферат оформлені згідно з сучасними вимогами і відповідають профілю спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія. Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає. В якості загальних зауважень можна відмітити:

- зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні помилки;
- розділ 3 перенавантажений табличним матеріалом.

Проте вказані зауваження не є принциповими і не впливають на наукову та практичну значимість дисертації.

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

1. За якими критеріями в підлітковому віці Ви визначали тип ремоделювання лівого шлуночка? Чи змінювався в динаміці за даними ехокардіографії розподіл підлітків за типами ремоделювання? У якому відсотку дотримувались пацієнти наданих їм рекомендацій щодо зміни модифікації життя на початку обстеження?

2. Чи спостерігались гендерні особливості при вивченні асоціації генів сімейства NFATC з показниками самооцінок якості життя у підлітків з первинною АГ?

3. Через який проміжок часу у підлітків з підвищеними цифрами артеріального тиску розвивалось ремоделювання лівого шлуночка?

### **Висновок**

Дисертаційна робота 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.

За актуальністю обраної теми, обсягом проведеного дослідження, науково-методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням 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, №943 від 20.11.2019, №607 від 15.07.2020), що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри  
педіатрії та неонатології  
з курсом амбулаторної педіатрії  
ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»  
Заслужений діяч науки та техніки України,  
д. мед. н., професор



Овчаренко Л.С.

Власноручний підпис  
ПІДТВЕРДЖУЮ

*Овчаренко Л.С.*

Начальник відділу кадрів  
ДЗ "ЗМАНУ МОЗ України"  
«С.С.» 09 2020 р.

Підпис *Овчаренко Л.С.*

Прізвище *Овчаренко Л.С.*