

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Пилипів Олесі Сергіївни на тему
**"Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії з
когнітивними порушеннями залежно від факторів ризику та ураження
органів-мішеней"**, поданої у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.05 у
Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького
МОЗ України на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.11 – кардіологія

I. Актуальність теми дисертації. Дисертація присвячена одній з найважливіших проблем сучасної медицини – підвищенню ефективності лікування артеріальної гіпертензії (АГ) з когнітивними порушеннями, залежно від факторів ризику та ураження органів-мішеней.

АГ є одним із найпоширеніших хронічних захворювань людини. Поширеність АГ та її ускладнень з боку серцево-судинної системи зростають у всьому світі, незалежно від економічного рівня країн: понад 1,5 млрд. людей на Землі страждають на цю підступну недугу. Найважливіша проблема полягає в тому, що серед осіб з підвищеним артеріальним тиском знають про наявність у них АГ 62%, з них лікуються лише 23%, у т.ч. ефективно лише 13%.

За статистичними показниками, АГ є основною причиною смерті в усьому світі, виступаючи найвагомішим чинником розвитку інфаркту міокарда та інсульту. За оцінками ВООЗ, 17,5 млн. осіб щороку помирають від інфаркту міокарда та інсульту, тоді як 80% таких смертей можна було б уникнути.

В Україні значна поширеність АГ сприяла збільшенню числа хвороб системи кровообігу впродовж 20-ти років у 3 рази. Смертність від серцево-судинної патології в останні роки перевищує 65% загального показника. За статистикою, гострий інфаркт міокарда виникає більш як у 50 тис. українців, кожний третій з яких помирає, гострий інсульт – більш як у 140 тис. українців.

Серцево-судинні захворювання призводять до первинної інвалідизації у 33% випадків.

Враховуючи, що АГ в останнє десятиліття набула характеру неінфекційної епідемії, було розроблено Національну програму профілактики і лікування АГ в Україні. Міжнародне товариство гіпертензії (International Society of Hypertension — ISH) опублікувало оновлені практичні рекомендації щодо лікування АГ у дорослих осіб, де було представлено «оптимальну медичну допомогу» і «основну медичну допомогу».

І якраз, на мою думку, робота Пилипів О.С. направлена на доповнення оптимальної медичної допомоги хворим на АГ шляхом врахування когнітивних порушень, наявності факторів ризику та ураження органів-мішеней. Адже відомо, що більше 50% хворих на АГ мають додаткові кардіоваскулярні фактори ризику, зокрема ЦД (15–20%), дисліпідемію (30%), ожиріння (40%), гіперурикемію (25%), метаболічний синдром (40%), гіподинамію, шкідливі звички (паління цигарок, зловживання алкоголем). Доведено, що наявність одного або декількох додаткових кардіоваскулярних факторів ризику значно підвищує ризик ішемічних, цереброваскулярних та ниркових уражень у пацієнтів з АГ.

В розвитку когнітивних порушень (КП) АГ займає перше місце. Основною ланкою патогенезу хронічної церебральної ішемії є гіпоксія мозку, внаслідок якої порушується транспорт та метаболізм важливих субстратів в речовину головного мозку, страждають процеси енергетичного забезпечення нервових клітин, порушуються нейронні зв'язки ураженого відділу мозку з іншими відділами півкулі і, через кілька місяців, розвиваються перші клінічні прояви когнітивних порушень, що ведуть до зниження інтелекту, пам'яті, орієнтації в просторі, порушення психіки, здатності до самообслуговування – а це і є проявом різкого зниження якості життя такої когорти пацієнтів.

Взаємозв'язок між високим артеріальним тиском (АТ) і розладами когнітивних функцій доведений у великих епідеміологічних дослідженнях: Framingham, EVA, Gothenburg, Honolulu-Asia Aging Study. Когнітивні

порушення виявлені в 73 % випадків серед пацієнтів як середнього, так і літнього віку з тривалістю АГ понад 5 років.

Отже, враховуючи зазначене, можна вважати, що тема дисертації Пилипів О.С. є актуальною і важливою для сучасної медицини.

II. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Пилипів О.С. є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця” (№ держреєстрації 0116U004512, 2016-2020 рр.). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

III. Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Новизною роботи є встановлена частота розвитку КП при АГ у пацієнтів молодого і середнього віку, яка складає 40%. Автором доведено, що факторами ризику порушення когнітивних функцій у таких пацієнтів є вік, тривалість АГ, ожиріння, паління, зниження ШКФ та підвищені показники ліпідограми.

Доповнені наукові дані щодо взаємозв'язку структурно-функціональних змін лівих відділів серця та когнітивних порушень за наявності АГ.

Вперше встановлено, що недостатнє або надмірне зниження АТ вночі за показниками амбулаторного моніторингу артеріального тиску (АМАТ) супроводжується більшими змінами когнітивних функцій у пацієнтів з АГ.

Пріоритетними є результати роботи щодо зниження рівня ацетилхолінестерази в еритроцитах та бутирилхолінестерази в сироватці крові хворих на АГ з когнітивними порушеннями, що супроводжується зменшенням показників нейропсихологічних тестувань (MMSE, GPCOG, тесту Шульте).

Автором підтверджено, що ефективна комбінована антигіпертензивна терапія з використанням препаратів групи блокаторів РААС (валсартан або

периндоприл) з блокатором кальцієвих каналів (амлодипіном) сприяє позитивній динаміці показників когнітивних функцій.

Практичне значення і впровадження результатів дослідження. Автором розроблена та апробована шкала прогнозування ризику когнітивних порушень у пацієнтів з АГ, що може застосовуватися в амбулаторних умовах лікарями терапевтичного профілю для визначення ймовірності виникнення змін когнітивних функцій та їхньої діагностики на ранніх стадіях.

Акцентована увага лікарів на необхідності моніторингу факторів ризику (вік, тривалість АГ, рівні АТ за допомогою АМАТ, ожиріння, паління, зниження ШКФ та підвищені показники ліпідограми) в осіб молодого і середнього віку з АГ для попередження ураження органів-мішеней і виникнення когнітивних порушень.

Запропоновано використовувати низькі рівні ацетилхолінестерази (АХЕ) в еритроцитах та бутирилхолінестерази (БухЕ) в сироватці крові пацієнтів з АГ в якості преклінічних маркерів когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

Доведена необхідність застосування комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ для попередження ураження органів-мішеней і змін когнітивних функцій.

IV. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, базуються на достатньому власному клінічному матеріалі – обстежено 90 хворих на АГ I-II стадій, 2-3 ступенів, з них 36 з когнітивними порушеннями, та 46 практично здорових осіб з нормальними рівнями АТ та без наявності АГ у анамнезі.

Для досягнення мети дисертаційної роботи і вирішення конкретних завдань використані сучасні клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, оцінка нейропсихологічного тестування за шкалами MMSE, GPCOG, тестом Шульте, фізикальне обстеження з вимірюванням антропометричних показників), лабораторні біохімічні (визначення ліпідного спектру крові,

глюкози крові, креатиніну з розрахунком ШКФ, електролітів крові, рівня холінестераз), інструментальні (АМАТ, ЕКГ в 12 відведеннях, ЕхоКГ в В-, Д-режимах) та статистичні методи дослідження.

Для лікування хворих з метою корекції виявлених порушень були застосовані антигіпертензивні препарати групи блокаторів РААС (валсартан або периндоприл) з блокатором кальцієвих каналів.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтовані вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети та завдань з наступним статистичним їх опрацюванням, тому не викликає сумнівів і заперечень, вони переконливо сформульовані за суттю.

V. Структура та об'єм роботи. Дисертація написана літературною українською мовою, викладена на 193 сторінках друкованого тексту (134 сторінки основного тексту) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 221 посилання, з них 51 кирилицею та 170 латиницею. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 36 рисунками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих результатів, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

У вступі обґрунтована актуальність дослідження, сформульовані його мета і завдання, описані предмет, об'єкт та методи дослідження. Висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача під час роботи, дані про апробацію її основних положень та публікацію її результатів, впровадження їх у теорію та практику.

В огляді літератури висвітлені сучасні погляди на поширеність, чинники ризику, механізми розвитку АГ з когнітивними порушеннями, особливості клінічного перебігу і ураження органів-мішеней, діагностики та сучасні підходи до лікування. При цьому наводяться різні погляди на суть цієї проблеми, висвітлюються невирішені питання її патогенезу, діагностики та лікування. Під час написання цього розділу використовувалася сучасна вітчизняна та іноземна література. Автором представлені результати багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо ефективності лікування АГ. Огляд літератури викладено послідовно, відповідно до проблеми, що вивчалася.

Другий розділ роботи присвячений клінічній характеристиці обстежених пацієнтів і опису методів їхнього обстеження. Групи пацієнтів ретельно сформовані з урахуванням віку, статі, тривалості захворювання, наявності когнітивних порушень і є адекватними. Крім загальноклінічних, нейропсихологічних методів обстеження пацієнтів, в дисертації наведені сучасні та інформативні біохімічні, інструментальні та статистичні методи дослідження, що дозволяють виконати завдання, поставлені в дисертації.

Третій розділ роботи присвячений вивченню зв'язку стану когнітивних функцій з основними клініко-демографічними характеристиками у пацієнтів з АГ і складається з 2-х підрозділів. Автором представлені результати власних досліджень щодо змін когнітивних функцій у хворих на АГ, їхню залежність від статі та віку; впливу факторів ризику, які модифікуються, на розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

Описані виявлені кореляції між показниками оцінки нейропсихологічного тестування та наявністю факторів ризику, тривалістю АГ. Зокрема, встановлено, що ризик когнітивних порушень у чоловіків є на 42% вищим, ніж у жінок; надмірна маса тіла збільшує ризик виникнення когнітивних порушень на 51%, ожиріння – у 5,6 разів; паління – більш ніж у 2,5 разів. Достовірно більший ризик розвитку когнітивних порушень був у пацієнтів з дисліпідемією, у пацієнтів віком 51-60 років, а також у пацієнтів з тривалістю АГ більше 10 років.

Прикрашає цей розділ представлена шкала прогнозування когнітивних порушень у пацієнтів з АГ, яка розроблена автором за результатами проведеного дослідження; її використання дозволило виявити низький ризик когнітивних порушень у 44,44% випадків, проміжний – у 37,78%, високий ризик – у 17,78% випадків серед обстежених пацієнтів з АГ молодого і середнього віку.

У четвертому розділі описані зміни структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з АГ і їхній зв'язок з когнітивними функціями. Автором доведено, що у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка значно нижчими були показники когнітивних тестів порівняно з пацієнтами без такої, особливо чутливими виявились домени пам'яті та рахунку. Наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка супроводжувалася більшим зменшенням показників когнітивних функцій за шкалами MMSE та GPCOG.

П'ятий розділ роботи присвячений вивченню взаємозв'язків показників амбулаторного моніторування артеріального тиску з когнітивними функціями у пацієнтів з АГ. Когнітивні розлади за шкалою MMSE діагностували у 17,65% пацієнтів з підгрупи dipper, у 45% – з підгрупи nondipper та у 73,33% – з підгрупи hyper-dipper. Найгірший результат щодо зниження когнітивних функцій виявили у пацієнтів з підгрупи hyper-dipper.

У шостому розділі представлені зміни рівнів холінестераз у пацієнтів з АГ залежно від клініко-інструментальних показників. Сумарні бали за шкалами MMSE та GPCOG були істотно меншими у пацієнтів з нижчими рівнями ацетилхолінестерази в еритроцитах та бутирилхолінестерази в сироватці крові. Виявлено ряд кореляційних взаємозв'язків рівнів цих холінестераз з показниками АМАТ і нейропсихічного статусу хворих на АГ.

Сьомий розділ містить отримані автором результати динаміки показників когнітивних функцій у пацієнтів з АГ після антигіпертензивної терапії. Доведено, що ефективна антигіпертензивна терапія впродовж 12 тижнів супроводжувалася зростанням показників оцінки когнітивних функцій за шкалами MMSE та GPCOG і поліпшенням показників тесту Шульте, що вказує на позитивну динаміку нейропсихологічного статусу пацієнтів з АГ.

Узагальнення повністю відображає основні результати, представлені в попередніх розділах. Автором проводиться порівняння отриманих результатів з результатами інших авторів та їх обговорення.

Робота завершується висновками і практичними рекомендаціями, які відображають основні наукові положення та отримані результати досліджень. Висновки логічні, сформульовані чітко, викладені в доступній формі, відповідають меті роботи та поставленим завданням. Практичні рекомендації сформульовані конкретно, ґрунтуються на основних положеннях дисертації і можуть бути рекомендовані для впровадження у лікувально-профілактичних закладах України.

Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК України. Матеріал викладений логічно, чітко. Таблиці відображають цифровий матеріал та доповнюють результати, викладені в тексті.

Перелік джерел оформлений згідно сучасних вимог, представлені джерела в більшості за останні роки.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

VI. Впровадження результатів дослідження. За матеріалами роботи опубліковано 15 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, 8 тез у матеріалах конференцій та конгресів (з них 2 – у міжнародних). Результати роботи були представлені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних медичних форумах.

VII. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо дисертації в мене немає. Як зауваження, що не мають принципового значення і не знижують цінності представленої роботи:

- В тексті дисертації подекуди повторюються цифри показників з таблиць, зустрічаються поодинокі граматичні помилки і невдалі вислови.

- Ряд рисунків (3.3, 3.4, 3.6, 4.6, 5.3, 7.3, 7.5, 7.6) не містять вказівок на достовірність відмінності показників, проте вони в переважній більшості вказані в тексті роботи.

- В розділі 7 в тексті вказано, що не було виявлено суттєвих терапевтичних переваг у корекції когнітивних розладів між використаними комбінаціями інгібіторів АПФ і блокаторів кальцієвих каналів та блокаторів рецепторів ангіотензину II і блокаторів кальцієвих каналів; бажано було б представити цифрові дані.

- Доцільним було б представлення в Розділі 7 результатів оцінки ефективності комплексної терапії залежно від наявності факторів ризику і ураження органів-мішеней.

В плані дискусії виникли запитання:

1. Поясніть, будь-ласка, чому Ви не включали у дослідження осіб з АГ, старших 60 років, адже у них якраз частіше зустрічаються когнітивні розлади ?
2. Уточніть, будь-ласка, чи отримували пацієнти з АГ і когнітивними порушеннями в комплексній терапії нейротропні засоби ?
3. Чи можете Ви рекомендувати за результатами проведених досліджень диференційовані підходи до лікування пацієнтів з АГ і когнітивними порушеннями залежно від наявності факторів ризику і ураження органів-мішеней ?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота Пилипів Олесі Сергіївни "Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії з когнітивними порушеннями залежно від факторів ризику та ураження органів-мішеней", яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія, є завершеною науковою працею, виконаною під керівництвом професора Скибчика В.А., в якій отримано нові, науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу в галузі внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності

діагностики та лікування артеріальної гіпертензії з когнітивними порушеннями.

За актуальністю теми, об'ємом досліджень і науково-методичним підходом, науковою новизною результатів і практичною значущістю, висновками і практичними рекомендаціями дисертація відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015 р., №1159 від 30.12.2015 р. та №567 від 27.07.2016 р.), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри фармакології та
внутрішньої медицини №3
імені професора М.М. Бережницького
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Вірстюк Н.Г.