

## ВІДГУК

офіційного **опонента**, завідувача відділом артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень Державної Установи «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професора **Коваля Сергія Миколайовича** на дисертаційну роботу Оленич Любові Володимирівни «Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та ожиріння», яку подано до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.004 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації**

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Європі та світі, що вносить свій значний вклад в серцево-судинну смертність населення. Досить часто ГХ асоціюється з метаболічними порушеннями, зокрема абдомінальним ожирінням та дисліпідемією. Згідно останніх досліджень виявлено незалежний і безперервний зв'язок між підвищенням артеріального тиску (АТ) і цілою низкою тяжких, життєво небезпечних ССЗ. Зростання серцево-судинного ризику у пацієнтів з ГХ прямо залежить від кількості факторів ризику та супутніх хвороб. Щитоподібна залоза відіграє роль регулятора усіх життєво важливих функцій організму, дефіцит тиреоїдних гормонів викликає гальмування обміну речовин, теплообміну, порушення органів та систем, зокрема серцево-судинної. Патогенетичні взаємозв'язки ГХ, гіпотиреозу та ожиріння вказують на можливість їх взаємного обтяження, тому дисертаційне дослідження Оленич Любові Володимирівни присвячено проблемі поєднання ГХ, гіпотиреозу і ожиріння та їх коморбідному перебігу, є актуальним та необхідним.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення» (номер державної реєстрації 0117U001081), співвиконавцем якої є здобувач.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційне дослідження виконане на високому науковому рівні, що ґрунтується на значній кількості клінічних і лабораторних досліджень, достатнього об'єму клінічного матеріалу.

До дослідження були включені 229 пацієнтів: 130 пацієнтів основної групи з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та 99 пацієнтів трьох груп контролю.

Для розробки референтних норм гематологічних параметрів були обстежені 20 здорових осіб відповідного вікового та гендерного діапазону. Встановлення діагнозів проводилося з врахуванням засад доказової медицини.

Використані дисертанткою методи відповідають темі і завданням наукової роботи, сучасні, інформативні, дають можливість об'єктивно оцінити результати проведених досліджень.

Серед методів дослідження були використані загальноклінічні, анкетно-опитувальні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні, спеціальні (визначення характеру і типів адаптаційних реакцій, адаптаційний потенціал) та розрахункові (інтегральні гематологічні індекси, відношення ліпідних фракцій, тиреоїдних гормонів).

Отримані здобувачем дані статистично опрацьовані згідно сучасних медико-статистичних підходів.

Сформульовані автором результати дослідження, їх обговорення, висновки та практичні рекомендації аргументовані і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають науково-теоретичне та практичне значення.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

На основі комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження доповнено наукові дані щодо особливостей взаємного обтяження ГХ, гіпотиреозу та ожирінням, коли поглиблення гіпофункції щитоподібної залози супроводжувалось прогресуванням гіпертензії, схильністю до тромбозу, нирковою дисфункцією, збільшенням вираженості абдомінального ожиріння та прогресуванням порушень ліпідного метаболізму. Зокрема, у пацієнтів з потрійною коморбідністю гіперхолестеринемія асоціювалась з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії тироксину у трийодтиронін, а недостатня компенсація гіпотиреозу призводила до погіршення параметрів ліпідного профілю.

В процесі виконання дисертаційної роботи розширено наукові погляди на роль активації запалення, ендогенної інтоксикації та порушень адаптації в погіршенні прогнозу хворих на ГХ в поєднанні з гіпотиреозом та ожирінням. Встановлено, що трикомпонентна коморбідність характеризувалася пригніченням нейтрофільного запалення та активацією лімфоцитарної ланки зі зростанням ШОЕ, більш вираженою ендогенною інтоксикацією, ступінь якої був пропорційним вираженості гіпотиреозу та погіршенням процесів адаптації, що передусім пов'язано з прогресуванням АГ та ожиріння.

На підставі оцінки стану нервової системи було вперше показано, що за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння у більшості пацієнтів спостерігалися дисфункція вегетативної нервової системи, тривожність та депресія, які асоціювалися з більш високими рівнями АТ та гіршою контрольованістю гіпотиреозу.

### **Практична значимість результатів дослідження**

Результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне значення, оскільки доведена необхідність контролю і корекції функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з ГХ та ожирінням.

Показано, що навіть за умов латентного гіпотиреозу дуже важливо досягати еутиреоїдного стану у хворих. Саме це дозволить попередити розвиток ураження серця (патологічного ремоделювання лівого шлуночка, подовження електричної

систоли та атріовентрикулярної провідності), тромботичних ускладнень і ниркової дисфункції, а також знизити вираженість абдомінального ожиріння.

Доведено, що пацієнтам з потрійною коморбідністю особливо важливо забезпечити належну медикаментозну корекцію відхилень показників ліпідного метаболізму, що в свою чергу сприятиме нормалізації конверсії тироксину у трийодтиронін.

Показана доцільність визначення у даних хворих активності запалення та ендогенної інтоксикації за інтегральними гематологічними індексами, які не вимагають збільшення обсягу обстеження, і є доступними та більш інформативними, ніж звичайна гемограма.

Важливим аспектом практичної значимості роботи є обґрунтування необхідності проведення додаткової діагностики депресивних та тривожних розладів у пацієнтів з поєднанням ГХ, гіпотиреозу та ожиріння.

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну роботу ряду лікувальних закладів, а теоретичні положення роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Запорізького державного медичного університету.

### **Загальна характеристика дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота написана українською мовою, загальним обсягом 212 сторінок комп'ютерного тексту (основний текст – 145 сторінок).

Включає анотацію (українською та англійською мовами), список опублікованих здобувачем наукових праць, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки.

Список використаних джерел налічує 227 посилань, з них 122 кирилицею та 105 латиницею.

Дисертація ілюстрована 60 таблицями та 9 рисунками.

Загальний обсяг та структура дисертації відповідають вимогам ДАК МОН України щодо дисертаційних робіт.

У **вступі** дисертаційної роботи здобувач стисло охарактеризувала актуальність вибраної теми, об'єкт та предмет дослідження. Були сформульовані мета та завдання дослідження, обрані відповідні методи дослідження. Чітко та лаконічно висвітлені наукова новизна та практичне значення роботи, відображено особистий внесок здобувача у проведенні наукових досліджень, надана інформація щодо впровадження результатів дослідження у лікувальний та навчальний процес.

**Перший розділ** «Сучасні погляди на перебіг гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння (огляд літератури)».

Дисертантка провела детальний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо обраної тематики, що дає можливість одержати уявлення про стан проблеми.

Розділ складається з 4 підрозділів, кожен з яких містить актуальні дані щодо епідеміології зазначених патологічних станів, патогенезу та можливих причин їх взаємного обтяження. Окрему увагу звернено на синдром запалення, адаптаційні процеси, стан вегетативної нервової системи, тривожно-депресивні розлади.

Огляд літератури завершується узагальненням даних опрацьованої літератури з акцентом на актуальність обраної теми дисертаційного дослідження та дискусійні питання, що потребують детального вивчення.

Загалом розділ висвітлений достатньо стисло, можна було б збільшити його загальний обсяг, однак дисертантка фахово та детально вивчила проблематику, опрацювала та проаналізувала великий обсяг наукової літератури та зробила грамотні висновки та узагальнення.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» міститься вичерпна інформація щодо дизайну дослідження. Кількість обстежених пацієнтів достатня, чітко окреслено критерії включення та виключення у дослідження. Описано використані дисертантом методи (загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, розрахункові, статистичні). Відображено дані щодо біоетичних принципів

виконання роботи. Детально висвітлена клінічна характеристика обстежених пацієнтів, проведено співставлення основної групи та груп контролю.

Результати власних досліджень висвітлені у п'яти розділах.

**Третій розділ** «Характеристики гіпертензії та гіпотиреозу за умов ожиріння» складається з двох підрозділів.

У першому підрозділі висвітлено особливості перебігу ГХ при коморбідності з гіпотиреозом та ожирінням, детально описано характеристика гіпертензії, зміни серця за умов коморбідності.

Другий підрозділ присвячений опису гіпотиреозу за умов поєднання з ГХ та ожирінням. Автор показує, що пацієнти з потрійною коморбідністю характеризувалися м'якшою гіпертензією, переважанням концентричної гіпертрофії лівого шлуночка ніж при ГХ та ожирінні без гіпотиреозу. Погіршення контролю АТ за умов трикомпонентної коморбідності супроводжувалося дилатацією лівого шлуночка та діастолічною дисфункцією. Гіпофункція щитоподібної залози асоціювалась зі зростанням ступеня гіпертензії, подовженням електричної систоли серця, схильністю до тромбозу, нирковою дисфункцією.

Розділ інформативний, цікавий, однак переобтяжений таблицями.

У **четвертому розділі** «Ліпідний метаболізм та вміст лептину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням» детально проаналізовано антропометричні характеристики обстежених пацієнтів, показники розподілу жирової тканини, зміни ліпідограми та рівень лептину.

Дисертантка встановила, що поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння супроводжувалося вищими антропометричними та кількісними параметрами розподілу жиру в організмі, гіпербеталіпопротеїдемією, ніж в аналогічних пацієнтів без ГХ. Абдомінальне ожиріння за умов трикомпонентної коморбідності асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу і здовженням атріовентрикулярної провідності; гіперхолестеринемія – з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії тиреоїдних гормонів.

Розділ змістовний, цікавий, наповнений достатньою кількістю таблиць та рисунків. Зауважень немає.

**П'ятий розділ** «Синдроми запалення, ендогенної інтоксикації та периферійна кров у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням» присвячений вивченню інтегральних гематологічних індексів запалення та ендогенної інтоксикації, показників периферійної крові.

Відзначено, що пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, на відміну від аналогічних пацієнтів без гіпотиреозу, характеризувався нижчим вмістом лейкоцитів та моноцитів з активацією лімфоцитарної ланки, що асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу, зростанням серцево-судинного ризику та дисліпідемією. Трикомпонентна коморбідність характеризувалось наявністю синдрому ендогенної інтоксикації і корелювали з тривалістю гіпотиреозу та рівнем трийодтироніну.

У **шостому розділі** «Стан адаптаційних процесів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням» дисертантка оцінила адаптаційні процеси у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, дослідила особливості перебігу поєднаної патології за умов дезадаптації.

Окремий підрозділ присвячений вивченню рівня кортизолу крові у досліджуваних пацієнтів. Автор відзначає, що погіршення процесів адаптації за адаптаційним потенціалом чітко корелювало із прогресуванням гіпертензії та ожиріння.

**Сьомий розділ** «Стан нервової системи за умов поєднання гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння» містить аналіз стану вегетативної нервової системи, тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням на основі опитувальників.

Автор визначила, що при потрійній коморбідності діагностовано дисфункцію вегетативної нервової системи; помірні реактивну та особистісну тривожність, депресію. Депресивний синдром супроводжувався вищими показниками тиску, пригніченням нейтрофільного запалення та активацією імунної ланки, перенапруженням механізмів адаптації, більш вираженими вегетативною дисфункцією та особистісною тривожністю, гіршою контрольованістю гіпотиреозу.

**Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** висвітлений на 15 сторінках, містить обґрунтований підсумок дисертаційної роботи.

Авторка провела детальний аналіз отриманих результатів, порівняння з результатами інших вітчизняних та зарубіжних науковців, підводить підсумки всієї дисертаційної роботи.

Розділ написаний структурно, обширно, матеріал викладений послідовно, з наведенням вагомих аргументів.

**Висновки та практичні рекомендації**, сформульовані здобувачем, обґрунтовані, відповідають сформульованій меті та завданням, логічно та змістовно підсумовують результати проведеного дослідження.

**Список використаних літературних джерел** налічує 227 посилань, з них 122 кирилицею та 105 латиницею, які оформленні згідно до встановлених вимог. Перелік включає літературні джерела за останні 5 років, включення джерел давністю понад 10 років обґрунтовані їх важливістю та фундаментальністю.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 26 друкованих праць, з них 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, внесеному до бази Scopus, 18 тез у матеріалах конференцій. Зміст проведеного дослідження повністю відображено у публікаціях.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.**

Отримані результати дослідження, які висвітлені у дисертаційній роботі, можна рекомендувати до впровадження у клінічну практику.

Наукові дані доцільно використовувати у навчальному процесі медичних закладів вищої освіти.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.** Дисертаційне дослідження виконано на високому професійному рівні науковця.

Під час ознайомлення з роботою значущих зауважень, які би впливали на загальну якість роботи не виявлено, суттєвих недоліків немає. Виявлено ряд орфографічних та стилістичних помилок. Дисертаційна робота переобтяжена табличним матеріалом, який частково можна було б подати у графічному вигляді.



Зазначені зауваження не є принциповими, не зменшують наукової новизни та практичного значення роботи і не знижують її цінність.

В процесі опрацювання наукової дороби виникли запитання, які потребують обговорення:

1. Який механізм лежить в основі розвитку та переважання у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням ексцентричної гіпертрофії міокарду лівого шлуночка?
2. Яким чином, на Вашу думку, слід проводити корекцію ліпідного метаболізму у пацієнтів за умов коморбідності ГХ, гіпотиреозу та ожиріння?
3. Чим Ви можете пояснити виявлення синдрому депресії у досліджуваних пацієнтів та які б рекомендації щодо корекції даного стану могли б порекомендувати.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Текст представлених матеріалів дисертації Оленич Любові Володимирівни «Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та ожиріння» є оригінальним. Наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

### **Висновок**

**про відповідність дисертаційного дослідження вимогам, представленим на здобуття наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота Оленич Любові Володимирівни «Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та ожиріння» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке присвячено актуальній темі поєднання гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння. У результаті дослідження отримано ґрунтовні та значущі теоретичні та практичні результати, що мають важливе значення для медицини та науки.

За своєю актуальністю, обсягом дослідження, отриманими результатами, які мають наукову новизну та практичну цінність, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Оленич Любов Володимирівни «Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та ожиріння» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р., а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

**Офіційний опонент:**

Завідувач відділом  
артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень  
Державної Установи «Національний інститут  
терапії імені Л.Т.Малої Національної академії  
медичних наук України»,  
доктор медичних наук, професор

**С.М. Коваль**

