

ВІДГУК

офіційного опонента, заступника директора з наукових питань

Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора

Юзвенко Тетяни Юріївни, 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

Впродовж останнього десятиліття встановлено, що зниження функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ), яке часто діагностується в осіб старшого віку, поєднується з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, інсульнорезистентністю та хворобами серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічною хворобою (ГХ). При ожирінні дисфункція адипоцитів та дисліпідемія ініціюють каскад гемодинамічних, нейрогуморальних, імунозапальних, прокоагулянтних реакцій, що є плацдармом для атеросклеротичного ураження судин різної локалізації. Особливу увагу останніми роками приділяють гормону жирової тканини лептину, що суттєво впливає на стан жирового, білкового та вуглеводного обмінів, регуляцію серцевої діяльності, рівень артеріального тиску, кардіогемодинаміку та метаболізм міокарда.

Гіпофункцію ЩЗ вважають додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань, оскільки вона асоціюється з розвитком атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіpertenzii, ремоделюванням міокарда, які, зі свого боку, є предикторами виникнення аритмічних ускладнень, раптової серцевої

смерті, гострого коронарного синдрому, застійної серцевої недостатності. Обрана дисертанткою тема є актуальною та дискусійною, оскільки проблема поєднання гіпофункції ІЦЗ, гіпотиреозу та ожиріння, зокрема особливості клінічного перебігу поєднання гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння, стану ліпідного метаболізму, рівнів лептину, кортизолу, адаптаційних процесів та нервової системи у таких пацієнтів є актуальним питанням сучасної медицини. Саме цій темі присвячена дисертаційна робота здобувача Оленич Любові.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану 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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність та обґрунтованість дисертаційного дослідження, висновків та практичних рекомендацій доведено на основі обстеження великої кількості пацієнтів (130 пацієнтів основної групи з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та 99 пацієнтів груп контролю: 43 пацієнти з ГХ, ожирінням та збереженою функцією ІЦЗ, 36 пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням без ГХ, 20 пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та нормальнюю масою тіла). Також у дослідження було включено 20 здорових осіб відповідного вікового та гендерного діапазону. Обстеження пацієнтів та встановлення діагнозів проводилося з урахуванням рекомендацій МОЗ України на засадах доказової медицини.

Обрані дисертанткою методи, методики та розрахунки є ґрунтовними, а робота виконана на досить високому методологічному рівні. Зокрема було проведено повне клінічне обстеження, лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні стандартні показники, імуноферментні (лептин, тиреотропний

гормон, вільні тироксин та трийодтиронін, кортизол) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження щитоподібної залози та органів черевної порожнини) дослідження, також проводилися якісна оцінка екскреції білка та креатиніну із сечею, розрахунок інтегральних гематологічних індексів запалення та ендогенної інтоксикації, типів адаптаційних процесів, проаналізовано опитувальники стану вегетативної нервової системи, тривожно-депресивних розладів та депресії. Зібрани здобувачем дані опрацьовані за допомогою сучасних методів статистичної обробки та є достовірними. Дослідження виконане з дотриманням Порядку проведення наукових досліджень і експертних розробок із залученням людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та міжнародних норм.

Дисерантка грамотно та змістово оформила основні положення дисертаційної роботи та отримані результати, коротко відобразила їх у висновках та сформулювала практичні рекомендації, які є достовірними та обґрунтованими.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження. Результати наукової роботи дисерантки доповнюють наукові дані щодо клінічного перебігу ГХ при недостатності функції ІЦЗ та ожирінні, зокрема встановлено можливість зростання ступеня гіпертензії при поглибленні гіпотиреозу, порушення гемостазу, функціонального стану нирок та лівого шлуночка. Ожиріння та дисліпідемія у пацієнтів з ГХ та гіпотиреозом супроводжувалися гальмуванням біологічної конверсії тироксину у трийодтиронін. Також встановлено, що поєдання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння супроводжувалося вищими антропометричними та кількісними параметрами розподілу жиру в організмі, більш вираженими дисліпідемією та гіперлептинемією, ніж поєдання двох нозологій.

Дисерантка вперше дослідила синдром запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації за умов поєданого перебігу ГХ з гіпотиреозом та

ожирінням на основі розрахунку інтегральних гематологічних індексів та індексу адаптації. Зокрема встановила, що зростання ендогенної інтоксикації асоціювалися зі зниженням тироксину.

Вперше встановлено, що при потрійній коморбідності дисфункція вегетативної нервової системи асоціювалася з розвитком депресивного синдрому, поглиблення якого супроводжувалося вищими значеннями артеріального тиску та гіршою контролльованістю гіпотиреозу, що можна пояснити патогенетичним впливом артеріальної гіпертензії та недостатності ЩЗ на активність синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації.

Практична значимість дисертаційного дослідження. Результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне та теоретичне значення, адже доповнюють наукові знання про перебіг ГХ при гіпотиреозі та ожирінні, що дає можливість вдосконалювати діагностичні, лікувальні та прогностичні методики у таких пацієнтів. Зокрема дисертантка рекомендує ранню корекцію функціонального стану ЩЗ та контроль артеріального тиску з метою попередження несприятливих типів ремоделювання лівого шлуночка, ниркової дисфункції, тромботичних ускладнень та подальшого прогресування гіпертензії загалом.

Пацієнти з потрійною коморбідністю повинні більше уваги приділяти зменшенню маси тіла та проводити корекцію гіперхолестеролемії та низького вмісту ліпопротеїнів високої щільноті, що дозволить не тільки нормалізувати ліпідний метаболізм, а й покращити тиреоїдний статус шляхом нормалізації конверсії тироксину в трийодтиронін.

Також дисертантка пропонує для визначення активності запалення та ендогенної інтоксикації визначати та контролювати інтегральні гематологічні індекси, які не вимагають збільшення обсягу обстеження та є достатньо інформативними.

Усі пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням потребують додаткової діагностики депресивних та тривожних розладів за анкетами Спілбегера-Ханіна

та PHQ-9, які є доступними та простими у використанні, оскільки синдром депресії супроводжувався гіршим контролем за показниками артеріального тиску, погіршенням адаптаційних процесів та гіршою контролюваністю гіпотиреозу.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Виконана українською мовою на 212 сторінках, основний текст становить 145 сторінок, ілюстрована 60 таблицями та 9 рисунками. Включає анотації (англійською і українською мовами), список опублікованих праць автора, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Перелік використаної літератури містить 227 вітчизняних та зарубіжних джерел.

Вступ складається з 7 сторінок на яких коротко викладено актуальність та обґрунтування обраної теми, сучасний стан проблеми ГХ, гіпотиреозу та ожиріння, зв'язок теми з науковою роботою кафедри, сформульовані мета та завдання дослідження, лаконічно та змістово висвітлені наукова новизна та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача у проведенні наукових досліджень, наведена інформація про впровадження отриманих результатів у практику їх апробацію, а також відомості про структуру та обсяг дисертації.

У першому розділі здобувач провела огляд вітчизняної та зарубіжної літератури. Хочу звернути увагу, що більшість літературних джерел є сучасними, їхня давність становить не більше 5 років. Особливу увагу приділено проблемі гіпертонічної хвороби як найпоширенішій хворобі системи кровообігу та гіпотиреозу, чисельність якого невпинно зростає. Цікавим є дослідження патогенетичних зв'язків ГХ з патологією ІЦЗ та ожирінням, вплив коморбідності даних хвороб на розвиток хронічного

системного запалення та ендогенної інтоксикації, дезадаптаційних процесів, дисфункцію вегетативної нервової системи, стан тривожності та депресію. В кінці розділу дисерантка підвела підсумки опрацьованої літератури та обґрунтувала актуальність обраної теми.

Другий розділ присвячений висвітленню матеріалів та методів дослідження. Чітко описано дизайн дослідження, критерії включення та виключення, використані методики та методи, способи статистичної обробки результатів, відповідність дослідження вимогам біоетики. Клінічна характеристика хворих відображенна досить детально, зокрема проведено співставлення основної групи та груп контролю.

Третій розділ висвітлює особливості перебігу гіпертонічної хвороби при гіпотиреозі та ожирінні. Дисерантка окрім виділила два підрозділи, перший з них присвячений клінічним особливостям та характеристиці гіпертензії в умовах гіпофункції ІЦЗ, функціональному стану міокарда за даними електрокардіографії та ехокардіографії. Тоді як другий підрозділ висвітлює функціональний стан щитоподібної залози при ГХ та ожирінні, зокрема проведено детальний опис причин гіпотиреозу, гормональної панелі, даних ультразвукового обстеження, відмінностей перебігу ГХ при різних етіологічних причинах гіпотиреозу.

У четвертому розділі дисерантка навела результати дослідження ліпідного обміну та вмісту лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням. Зокрема охарактеризувала антропометричні характеристики ожиріння з визначенням розподілу жирової тканини, ліпідного метаболізму за даними ліпідограми. Окремим підрозділом висвітлено вміст основного адипоцитокіну лептину у пацієнтів.

П'ятий розділ містить результати дослідження активності синдрому запалення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням на основі аналізу стандартних гематологічних параметрів, інтегральних гематологічних індексів та сироваткових маркерів запалення (загальний

фібриноген, серомукоїди). Досліджено також вираженість синдрому ендогенної інтоксикації на основі розрахованих інтегральних гематологічних маркерів, рівнів креатиніну та сечовини, а також показники червоного паростка крові у пацієнтів.

У шостому розділі оцінено стан адаптації у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням за індексом адаптації, адаптаційним потенціалом, характером та типами адаптаційних реакцій, рівнем кортизолу. Зокрема один підрозділ стосується порівнянню клінічного перебігу ГХ при гіпотиреозі та ожирінні за умов сприятливих та несприятливих адаптаційних процесів.

Сьомий розділ стосується дослідження стану нервової системи за частотою гіпертензивної енцефалопатії, нейропатії та вегетативними, тривожними та депресивними розладами у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням. Проведено аналіз опитувальника Вейна на виявлення вегетативної дисфункції та основних її клінічних симптомів. За сумою балів анкети Спілбергера-Ханіна оцінено реактивну та особистісну тривожності. Також здобувач оцінила стан депресії та порівняла клінічні та лабораторно-інструментальні параметри у пацієнтів ОГ з ознаками депресії та без неї.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» структурований, змістовний. Дисертантка детально описала наукову дискусію та провела порівняння триманих нею результатів з даними вітчизняних та зарубіжних науковців, що свідчить про ерудованість науковця та вміння аналізувати. Закінчується розділ узагальненням всієї дисертаційної роботи.

Висновки та практичні рекомендації відображають основні результати та практичну значущість дисертаційної роботи. Висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи є науково обґрунтованими та доповнені істотними статистичними результатами.

Список використаних літературних джерел достатній (227 посилань, з них 122 вітчизняних та 105 зарубіжних), які оформлені згідно вимог МОН України в алфавітному порядку.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи опубліковано у 26 друкованих працях, з них 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, внесеному до бази Scopus, 18 тез у матеріалах конференцій. Апробація результатів проведена на 17 конференціях та конгресах.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Отримані результати дисертаційного дослідження є достовірними та можуть бути використані у медичній практиці та впроваджені у навчальний процес закладів вищої медичної освіти.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи. Наукова робота виконана якісно, матеріал викладений логічно та послідовно. В процесі ознайомлення з роботою виявлено незначні стилістичні та орфографічні помилки. Деякі таблиці дублюють інформацію, що міститься у тексті роботи, певні розділи перевантажені табличним матеріалом. Однак перераховані недоліки не впливають на загальну цінність роботи та позитивний відгук.

З метою наукової дискусії запропоновані наступні запитання:

1. Чи враховували у дослідженні стан медикаментозної компенсації гіпотиреозу?
2. Як Ви можете пояснити зв'язок гіпотиреозу та артеріальної гіпертензії і що було первинним у Ваших пацієнтів основної групи?
3. Як Ви можете пояснити причину синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добродетелі. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, опублікованих наукових статей не виявлено ознак академічного plagiatu, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Оленич Любові Володимирівні «Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та ожиріння» є оригінальним.

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» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», галузі знань 22 – «Охорона здоров’я» виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Радченко О.М. є самостійним завершеним науковим дослідженням, що вирішує одну з актуальних проблем сучасної медицини, а саме особливості поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння.

За свою актуальністю, новизною, практичною цінністю, обсягом проведених дослідження, достовірністю отриманих результатів, об’ективністю на 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,
заступник директора з наукових питань
Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**



Підпис д.мед.н., проф. Юзвенко Т.Ю. засвідчує:

*Зав. відділу управління персоналом
Лікарська служба*

