

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділом артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої

НАМН України», доктора медичних наук, професора

Ковалю Сергію Миколайовичу,

на дисертаційну роботу Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини», яку подано до

разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.022 Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття

наукового ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

Актуальність теми дисертації.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також однією з найбільш частих причин первинної інвалідизації та передчасної смертності населення працездатного віку. Крім того, АГ відноситься також до одного з найвагоміших факторів ризику (ФР) ішемічної хвороби серця (ІХС), поряд з курінням, гіперхолестеринемією, ожирінням, підвищенням рівня сечової кислоти (СК) в крові та іншими факторами. Це ще в більшій мірі підкреслює негативне медико-соціальне значення АГ. В той же час етіо-патогенез первинної АГ потребує подальшого вивчення. До одного з факторів, які можуть відігравати певну роль в формуванні АГ, в останні роки відносять і дисплазію сполучної тканини (ДСТ).

ДСТ характеризується змінами колагенових, еластичних фібрил, глікопротеїдів, протеогліканів і фібробластів, в основі яких лежать спадкові мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену, структурних білків і білково-вуглеводних комплексів, ферментів і ко-факторів до них. Вказане призводить до порушення формування органів і систем, в тому числі, і тих, які залучені в патогенез АГ.

Обрана дисертантом тема присвячена вивченню особливостей клінічних і патогенетично вагомих змін у хворих на АГ, яка перебігає на тлі ДСТ.

Дисертаційна робота Рак Наталії Олегівни безмовно є дуже актуальною і, в той час, може ініціювати важливу з наукової точки зору дискусію щодо ролі ДСТ в патогенезі АГ.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512, терміни виконання 2016-2020 рр.).

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

Достовірність та обґрунтованість дисертаційного дослідження, висновків та практичних рекомендацій підтверджуються достатньою кількістю обстежених пацієнтів (100 хворих на АГ II стадії, яка поєднана з ДСТ, 30 осіб без підвищеного артеріального тиску (АТ) та ДСТ). Серед досліджуваних хворих дисертант виділяє три групи: I групу (n = 19) - хворі з АГ 1 ступеня, II групу (n = 32) - хворі з АГ 2 ступеня, III групу (n = 49) - хворі з АГ 3 ступеня.

З добувачем застосовані сучасні та високоінформативні методи дослідження: загальноклінічні, із з'ясуванням ознак ДСТ; лабораторні, з визначенням показників в крові неспецифічного системного запалення (С-реактивний протеїн (СРП), серомукоїди (СМ), інтерлейкіни (ІЛ) -1(3, -6, -8, фактор некрозу пухлин (ФНП)-а), вільного та загального оксипроліну крові, ліпідного спектру крові, вмісту в крові сечової кислоти (СК); інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, ультразвукове дуплексне дослідження сонних та хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-

суглобової системи); консультації лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог).

Зібрані 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", затвердженого у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України та міжнародних норм.

Дисертант грамотно та змістовно оформив основні положення дисертаційної роботи та отримані результати, коротко відобразив їх у висновках та сформулював практичні рекомендації, які є достовірними та обґрунтованими.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що в роботі вперше з'ясовані особливості клінічного перебігу АГ, яка перебігає на тлі ДСТ, оцінені ступінь важкості уражень СТ на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ та їх вплив на перебіг АГ.

Автором з'ясовано, що підвищений рівень СРП у хворих на АГ II стадії (1-3 ступенів), яка перебігає на тлі ДСТ, можливо розцінювати в якості додаткового предиктору прогресування АГ та серцево-судинних ускладнень. У обстежених на АГ з ДСТ виявлені ознаки хронічного запалення, про що свідчить підвищення рівня в крові ІЛ-8 та рівню СМ. Показано, що вираженість змін СТ, за даними вивчення рівню в крові оксипроліну, зростає із підвищенням важкості АГ. З'ясовано також, що характерними для хворих на АГ, поєднаною з ДСТ, є атерогенна дисліпідемія та безсимптомна гіперурикемія, які можуть робити вагомий внесок у прогресування АГ. Автором вперше розроблена бальна шкала оцінки ознак ДСТ та опрацьований алгоритм визначення ризику розвитку та прогресування АГ за наявності ДСТ та обґрунтоване положення про те, що ДСТ можливо вважати одним з ФР АГ.

Практична значимість дисертаційного дослідження.

Дисертантом надані рекомендації щодо підвищення ефективності профілактики розвитку і прогресування АГ з урахуванням наявності та вираженості змін СТ. Автором запропоноване визначення індивідуального ризику розвитку і

прогресування АГ за допомогою бальної шкали оцінки ознак ДСТ. Дисертантом рекомендоване включення до схеми обстеження хворих на АГ методів діагностики ДСТ з оцінкою ступеня її вираженості та визначення рівнів в крові таких показників, як: СРП, СМ, ІЛ-Ір, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а, вільний та загальний оксипролін, ліпіди, СК, що дозволить зв'язувати наявність запальної реакції, визначити ступінь розпаду чи посилення обміну колагену в СТ, ризик прогресування судинних уражень і надасть можливість підвищення інформативності прогнозувати АГ, в тому числі, і у хворих з ДСТ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу клінік кафедри терапії та сімейної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та до-університетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет», в клінічну практику денного стаціонару комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», терапевтичного відділення центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, кардіологічного відділення Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології та кардіологічного відділення Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної практики - сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», на кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

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, ілюстрована 33 таблицями, 19 рисунками, 1 формулою. Включає анотацію (українською і англійською 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 280 найменувань (174 кирилицею та 106 латиницею).

У вступі автор обґрунтовує актуальність та доцільність проведеного дослідження, представляє новизну та практичне значення отриманих результатів, відмічає свій особистий внесок у роботу та вказує на відсутність конфліктів інтересів щодо праць, написаних у співавторстві. Представлені також відомості про апробацію результатів дослідження, кількість наукових праць, структуру дисертації.

В огляді літератури (розділ 1) здобувачем подана інформація щодо сучасних поглядів на етіологію, патогенез, клінічний перебіг, діагностику АГ та ДСТ. Дисертант відмічає, що вивченню особливостей перебігу такої коморбідної патології, як АГ в поєднанні з ДСТ, присвячені лише поодинокі дослідження, а тому розв'язання завдань, передбачених дисертаційною роботою, є важливим, як для теоретичної, так і для практичної медицини. Опрацьовані автором літературні джерела представлені широким діапазоном наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

В розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» описаний дизайн дослідження, час і місце його проведення, наведені критерії включення у дослідження та критерії виключення, подана клінічна характеристика обстежених пацієнтів та групи контролю, наведені дані щодо відповідності дослідження вимогам біоетики, описані використані методи дослідження та статистичної обробки результатів.

Результати власних спостережень представлені дисертантом у чотирьох розділах.

В розділі 3 «Зовнішні та внутрішні фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію» автор представляє виявлені у досліджених хворих зовнішні (підрозділ 3.1) та внутрішні ознаки ДСТ (підрозділ 3.2), виділяє ознаки, які характерні для кожного ступеня АГ, оцінює їх прогностичну цінність в балах і формує шкали оцінки ризику розвитку та прогресування АГ (підрозділ 3.3).

Розділ 4 «Зміни показників неспецифічного системного запалення та оксипроліну крові в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини» присвячений вивченню у хворих ознак неспецифічного системного запалення, з урахуванням рівнів в крові СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а (підрозділ 4.1), а також аналізу змін вмісту оксипроліну в крові (підрозділ 4.2). Автор з'ясовує, що середні значення показників системного запалення у всіх групах хворих достовірно перевищують референтні значення, а активність системного запалення достовірно зростає в міру підвищення АГ і може бути розцінена як предиктор прогресування АГ у цієї когорти хворих.

Дисертантом виявлене достовірне зростання середніх значень вільного оксипроліну (специфічна ознака ДСТ) у обстежених хворих на АГ з ДСТ. При цьому найбільш виражені зміни даного фактору були виявлені у хворих з більш важкою АГ.

У розділі 5 «Ліпідний спектр крові та сечова кислота в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини» дисертант аналізує в досліджених групах зміни показників ліпідного обміну та СК. Автор встановлює наявність атерогенної дисліпідемії та достовірне зростання середніх значень СК крові у всіх групах хворих.

В розділі 6 «Зміни добового моніторингу артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини» дисертант аналізує результати ДМАТ у досліджених хворих. Здобувач з'ясовує, що середні значення САТ і ДАТ впродовж і денного, і нічного періодів доби у всіх групах хворих достовірно перевищували нормальні значення. Такі ж зміни спостерігали і з боку індексу часу, індексу навантаження тиском, пульсового тиску,

частоти серцевих скорочень. Автор відмічає, що, згідно значень добового індексу, оптимальний ступінь зниження нічного АТ (профіль «dipper») спостерігався лише у 21% осіб I групи, 44% - II та 20% - III групи.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач підсумовує отримані результати, порівнює їх з результатами інших авторів, що підкреслює наукову новизну і практичне значення даної роботи.

Висновки та практичні рекомендації відображають основні результати та практичну значущість дисертаційної роботи. Висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи і є науково обґрунтованими та переконливими.

Список використаних літературних джерел достатній (280 посилань, з них 174 вітчизняних та 106 зарубіжних), які оформленні згідно вимог МОН України в алфавітному порядку.

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 41 наукову працю: праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації -14 статей (7- у фахових наукових виданнях України, 5 - в інших періодичних виданнях України, 2 - у закордонних періодичних виданнях, з яких 1 включена до міжнародної наукометричної бази даних Scopus); праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (24 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій) та праці, які додатково відображають наукові результати дисертації (1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та 1 патент на корисну модель).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Отримані результати дисертаційного дослідження є достовірними, науково та практично вагомими і 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, матеріали викладені 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. Який з вивчених Вами маркерів системного запалення є найбільш вагомим з точки зору його ролі в прогресуванні АГ, яка перебігає на тлі ДСТ?
2. Яку роль можуть відігравати вивчені Вами маркери системного запалення у формуванні особливостей добового профілю АТ у хворих на АГ з ДСТ?
3. Яка, на Вашу думку, може бути роль змін рівнів в крові вільного оксипроліну в патогенезі атеросклерозу у хворих на АГ з ДСТ?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, опублікованих наукових статей не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини» є оригінальним.

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

Дисертаційна робота Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - «Медицина», галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» і виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Заремби Євгенії Хомівни, є самостійним та завершеним науковим дослідженням, що вирішує одну з актуальних проблем сучасної медицини, а саме особливості клінічного перебігу АГ, поєднаної з ДСТ.

За своєю актуальністю, новизною, практичною цінністю, обсягом проведених досліджень, достовірністю отриманих результатів, об'єктивністю та

обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», який затверджений Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор 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 НАМН України»

доктор медичних наук, професор



Коваль С.М.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

ВІРНО

Посада *Докт. ВК*
Підпис *С.М. Коваль*
" 08 06 2019