



ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПО
Івано-Франківського національного медичного університету

ФЕДОРОВА СЕРГІЯ ВАЛЕРІЙОВИЧА

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри пропедевтики внутрішньої
медицини, променевої діагностики та променевої терапії

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

БОГУН АНГЕЛІНИ ОЛЕКСІЇВНИ

«Зміни локальної жорсткості судинної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом антигіпертензивної терапії з дапагліфлозином», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.082 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету від 26.06.2024 № 248, на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів

Дисертаційне дослідження Богун Ангеліни Олексіївни присвячене вирішенню актуального завдання сучасної внутрішньої медицини – удосконаленню діагностики та лікування хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі дослідження кардіоваскулярного ремоделювання, оцінки параметрів локальної жорсткості загальних сонних артерій, їх змін під впливом лікування із додаванням дапагліфлозину.

Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) не тільки широко поширені в популяції, а й часто співіснують, пов'язані з помітно підвищеним ризиком серцево-судинної (СС) захворюваності та смертності.

Поширеність артеріальної гіпертензії серед пацієнтів із ЦД 2 типу вища, ніж у пацієнтів відповідного віку та статі без діабету, та коливається від 32% до 82% (Baskar V., et al., 2023). Згідно зі звітом ВООЗ, до 80% хворих на ЦД помруть від серцево-судинних захворювань, особливо внаслідок АГ та інсульту (ВООЗ, 2021).

Ці дві патології, а особливо при коморбідному перебігу у одного пацієнта, є одними із найпотужніших факторів ризику розвитку серцевої



9799963676628777

недостатності, який піддається модифікації. Як підвищення артеріального тиску, так і тривала гіперглікемія призводять до ремоделювання лівого шлуночку, гіпертрофії міокарда, яка зрештою проявляється серцевою недостатністю. Щоб запобігти її розвитку, а також іншим серцево-судинним ускладненням, необхідні раннє виявлення за допомогою ранніх біомаркерів ураження серця та судин та відповідне лікування. Тривала гіперглікемія сприяє розвитку серцево-судинних ускладнень через кілька патологічних шляхів, суцільно вони призводить до посилення артеріальної жорсткості. Остання може розглядатися як предиктор серцево-судинних подій у пацієнтів з діабетом. Вимірювання артеріальної жорсткості все частіше використовується для клінічної оцінки пацієнтів.

Існує кілька потенційних фармакологічних і немедикаментозних втручань, спрямованих на зменшення артеріальної жорсткості. Згідно з оглядом Lamascchia O. et al (2021) нещодавні дані клінічних випробувань свідчать про те, що нові антидіабетичні препарати не лише мають гіпоглікемічні властивості, але й знижують серцево-судинний ризик. У цьому контексті інгібітори котранспортера глюкози натрію-2 (i-SGLT2) (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) значно знижували ризик серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин (лише дослідження EMPA-REG OUTCOME) і госпіталізації з приводу серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД 2 із встановленим серцево-судинні захворювання та/або з факторами серцево-судинного ризику. Основні механізми, що лежать в основі їх кардіопротекторної дії, пояснюються додатковим зниженням артеріального тиску, як основного фактора переднавантаження на серцевий м'яз, покращенням метаболізму серцевих клітин, пригніченням Na^+/H^+ обміну в клітинах міокарда, зміною продукції адипокінів і цитокінів, а також зниженням фібротичних змін у міокарді.

Поліпшення ендотеліальної функції та зниження артеріальної жорсткості, ймовірно, є одним із додаткових механізмів, за допомогою яких ці



препарати здійснюють свій сприятливий вплив, але дослідження за цією темою представлені обмежено.

Саме тому цілком логічним є фокусування дослідження на оцінці вивчення впливу дапагліфлозину на кардіо-васкулярне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу, за допомогою оцінки локальної жорсткості сонних артерій, показників добового моніторингу артеріального тиску, даних ехокардіоскопії, антропометричних показників, оцінки факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (дисметаболічний синдром, порушення мозкового кровообігу)» (№ держреєстрації 0123U100222). В межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне, інструментальне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на гіпертонічну хворобу з та без супутнього цукрового діабету 2 типу. Здобувач є співвиконавцем вищезазначеної роботи.

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані коректно, базуються на результатах обстеження достатньої кількості хворих (85 осіб), сучасних високоінформативних методах діагностики та достовірній статистичній обробці матеріалів. Дослідження виконано на метрологічно повіреному обладнанні, про що свідчить довідка № 376 від 04.04.2024 року. Дослідження відповідає вимогам, нормам та основним положенням Гельсінської декларації щодо проведення біомедичних досліджень, що



9799963676628777

підтверджено протоколом № 4 від 24.04.2024 року Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті.

Вищезазначене підтверджує, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, який відповідає вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеню доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше показана різниця у ремоделюванні загальної сонної артерії в залежності від присутності супутнього ЦД 2 типу у хворих на ГХ II стадії із наявною бляшкою каротидного басейну, а саме збереження розтяжності стінки загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу, а у хворих без супутнього ЦД 2 типу артерія характеризується збільшенням жорсткості.

Доведено наукові дані щодо зв'язку наявності каротидної атероми із збільшенням діаметру загальної сонної артерії та товщини КІМ у хворих на ГХ з та без ЦД 2 типу.

Розширені знання про взаємозв'язок між показниками діастолічної функції ЛШ та підвищенням жорсткості сонних артерій, а також присутністю атероми каротидного басейну для хворих на ГХ II стадії, а для хворих із супутнім ЦД 2 типу доповнені дані щодо взаємозв'язку між підвищеною судинною жорсткістю та показниками як діастолічної, так і систолічної функції лівого шлуночка.

Доповнені наукові дані щодо отримання найліпших результатів лікування хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу асоціюються з додаванням дапагліфлозину до метформіну, антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії за допомогою оцінки пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, показників добового артеріального тиску, ремоделювання та функціонального стану серця.

Практичне значення одержаних результатів



9799963676628777

Впроваджено в практику алгоритм визначення пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій для скринінгу раннього атеросклеротичного ураження у хворих на гіпертонічну хворобу II типу з та без супутнього цукрового діабету 2 типу.

Запроваджено новий підхід в діагностиці судинного ремоделювання загальної сонної артерії за умови наявної атероми каротидного басейну в залежності від наявного цукрового діабету у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Втілено в практику нові принципи щодо взаємозв'язку діастолічної функції серця, кардіального ремоделювання із показниками пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій.

В практику роботи закладів охорони здоров'я впроваджено рекомендації щодо покращення результатів лікування хворих на ГХ II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу шляхом додавання дапагліфлозину до метформіну, оптимальної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії для покращення контролю АТ, пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, зворотнього кардіального ремоделювання.

Практичні рекомендації впроваджено в практику роботи закладів охорони здоров'я України в м. Чернівці, м. Запоріжжя, м. Івано-Франківськ, у навчальну та наукову роботу кафедр Буковинського державного медичного університету, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 8 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 7 статей у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science, Scopus; 6 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 4 з яких в матеріалах іноземних конгресів.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації



Дисертаційна робота написана в класичному стилі. Зміст дисертації викладено на 189 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури та додатків. Список літератури налічує 156 джерел (з них 19 кирилицею, 138 латиною). Ілюстративний матеріал роботи представлено 6 формулами, 31 таблицею, 21 рисунком.

Вступ включає всі структурні компоненти, які передбачені вимогами до оформлення дисертаційних робіт. Актуальність обраної теми всебічно обґрунтована. Мету та задачі дослідження викладено чітко і конкретно.

Розділ 1. У огляді літератури автором проаналізовано достатню кількість сучасних вітчизняних та закордонних джерел, що дозволило достатньо повно охарактеризувати сучасний стан проблеми та визначити проблемні питання. Огляд викладено змістовно. Зауважень до розділу немає.

Розділ 2. Традиційно другий розділ присвячено загальній характеристиці обстежених хворих та методам дослідження. Дизайн дослідження чітко структурований. До основної групи було залучено 37 хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу. Групу порівняння склали 48 осіб з ГХ II стадії без супутнього ЦД 2 типу. Всі хворі основної групи отримували співставну антигіпертензивну терапію препаратами першої лінії та гіполіпідемічну терапію у відповідності до сучасних рекомендацій. Хворі основної групи були рандомізовані до прийому метформіну або комбінації метформін+дапагліфлозін. Всі загально-клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що були використані здобувачем під час виконання дисертаційної роботи ретельно описано. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3. В цьому розділі автор дослідив особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього цукрового діабету 2 типу і їх залежність від наявності



атеросклеротичної бляшки сонних артерій. На підставі проведеного в розділі аналізу автором удосконалено діагностику судинного ремоделювання у хворих на ГХ II стадії в залежності від наявної атероми каротидного басейну, цього залежність від кардіального ремоделювання та наявності діастолічної дисфункції. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 4. В розділі проведено аналіз кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Показано, що у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу при наявності атеросклеротичної бляшки прилегла стінка загальної сонної артерії характеризуються вищими показниками розтяжності, значенням КІМ, діаметру. В цій когорті обстежених винайдено асоціацію показників як систолічної, так і діастолічної функції серця із підвищеною жорсткістю сонних артерій. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 5. Розділ присвячено порівнянню параметрів, які оцінювалися, між хворими на гіпертонічну хворобу в залежності від наявного супутнього цукрового діабету 2 типу. Розділ розподілено на 5 підрозділів, кожний з яких описує окремо відмінності у: лабораторних та антропометричних показниках, показниках ДМАТ, даними ЕхоКС, даними УЗД загальних сонних артерій. Показано, що пацієнти із коморбідною патологією характеризуються гіршим контролем АТ, особливо в нічні години, мають гірші показники систолічної та діастолічної функції серця, збільшення товщин стінок у поєднанні із дилатацією інших камер. Наведено порівняння класичної класифікації геометрії ЛШ та класифікації за W.Gaasch и M.Zile із віділенням недоліків та переваг кожної з них. Винайдено, що каротидне ремоделювання при наявності атеросклеротичної бляшки у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу у порівнянні із хворими без ЦД 2 типу характеризується збільшенням діаметру загальних сонних артерій і вищим показником коефіцієнту податливості. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 6. В розділі наведено результати 12 тижневого лікування хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу. Показано, що найкращі результати



9799963676628777

лікування хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу спостерігались при додаванні дапагліфлозину (10 мг/добу) в схему антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії, метформіну (в середньодобовій дозі 1000 мг/добу) для покращення контролю АТ, пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, зворотнього кардіального ремоделювання. Принципових зауважень до розділу немає.

В розділі аналіз та узагальнення результатів отримані дані ретельно зіставляються з результатами РКД та мета-аналізів. Обговорюються недоліки, переваги, обмеження досліджень інших авторів. Формулюються аналітичні висновки. Принципових зауважень до розділу немає.

Висновки відповідають поставленим меті та завданням. Можливе більш стисле викладення висновків. Надані практичні рекомендації чіткі та логічні. Дисертація оформлена у повній відповідності до існуючих вимог.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

При перевірці дисертації не виявлено академічного плагіату/компіляції, не встановлено фабрикації та фальсифікації даних, чи будь-яких інших проявів академічної недоброчесності.

Зауваження та запитання

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою принципових зауважень не виявлено. Зустрічаються поодинокі стилістичні описи та орфографічні помилки. Деякі розділи дещо перевантажені масивними таблицями.

Проте, вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову та практичну цінність.

На деякі дискусійні питання хотілось би отримати відповіді:

1. Чи буде, на Вашу думку, спостерігатися позитивний ефект на пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій для усіх препаратів групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу, чи лише для дапагліфлозину?



9799963676628777

2. Чому на Вашу думку, саме показник тканинного доплеру а' мав асоціацію із присутністю каротидної атерому ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам
Дисертаційна робота Богун Ангеліни Олексіївни «Зміни локальної жорсткості судинної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом антигіпертензивної терапії з дапагліфлозином» є самостійною завершеною науковою працею, яка містить нові наукові дані, які розв'язують актуальну проблему в сучасній внутрішній медицині – покращення результатів лікування хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу шляхом вивчення особливостей перебігу захворювання, порушень процесів кардіо-васкулярного ремоделювання, можливостей їх медикаментозної корекції.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладання в опублікованих працях результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами) та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Завідувач кафедри
терапії, сімейної та екстреної медицини ПО
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор**

Сергій ФЕДОРОВ

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



9799963676628777



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Федоров Сергій Валерійович 2696612716;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2696612716;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000001FDF0F0097792E02;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 15:50 29.07.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 15:50 29.07.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)