

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
професора кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої
медицини Дніпровського державного медичного університету

КОЛЕСНИК ТЕТЯНИ ВОЛОДИМИРІВНИ

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

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

БОГУН АНГЕЛІНИ ОЛЕКСІВНИ

«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

Ведення пацієнтів з коморбідними станами є сучасним напрямком наукових досліджень в галузі внутрішніх хвороб. Зважаючи на це, поєднання гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у одного пацієнта, яке характеризується особливостями клінічної картини, патогенетичних механізмів та ускладнень, є актуальною проблемою медицини.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) є глобальною пандемією, займаючи 7 місце серед причин смерті в усьому світі. Захворюваність і смертність пацієнтів із ЦД 2 поступово зростає, а поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед цих хворих майже на 14% більша порівняно із загальною популяцією. Оскільки пацієнти з ЦД 2 типу мають або високий, або дуже високий серцево-судинний ризик (згідно з системою оцінки коронарного ризику), існує абсолютна потреба в надійних діагностичних інструментах і прогностичних маркерах щодо розвитку серцево-судинних ускладнень, а також у цільових терапевтичних показниках кардіоваскулярного ремоделювання.

Жорсткість артерій є одним з таких прогностичних маркерів у пацієнтів із встановленим ССЗ або кількома факторами ризику, а також є непрямим показником ураження органів-мішеней, зумовленого гіпертензією. На основі отриманих доказів Європейським товариством гіпертензії (ESH) і Європейським товариством кардіологів (ESC) запропоновано вимірювання швидкості пульсової хвилі (PWV), що відображає ремоделювання артеріальної стінки разом з його гемодинамічними наслідками, якщо воно доступне, для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней у пацієнтів з гіпертензією. Вік і артеріальний тиск є двома основними факторами, які впливають на жорсткість артерій, проте все більше доказів підтверджує вплив на неї гіперглікемії, ЦД 2 типу та його ускладнень.

Було продемонстровано, що цукровий діабет 2 типу сильно і позитивно корелює з прогресуючою жорсткістю центральних, а не периферичних артерій, після коригування інших факторів ризику, тоді як вік та систолічний артеріальний тиск значно впливають як на центральні, так і на периферичні артерії. Саме тому актуальним є вивчення параметрів локальної судинної жорсткості різних судинних басейнів і їх зміни під дією медикаментозного лікування.

Жорсткий контроль глікемії із застосуванням протидіабетичних засобів, таких як метформін, тіазолідиндіони, препарати сульфонілсечовини, інгібітори дипептидилпептидази були пов'язані зі зменшенням мікросудинних ускладнень, однак не було суттєвого ефекту щодо макросудинних захворювань. Незважаючи на те, що гіперглікемія є основним метаболічним порушенням при ЦД 2 типу, дані досліджень говорять, що інтенсивний контроль рівня глюкози крові сам по собі недостатній для зниження серцево-судинної захворюваності та смертності.

З іншого боку, було показано, що багатофакторний підхід, спрямований на додаткові серцево-судинні фактори ризику, окрім рівня глюкози в крові, забезпечує кардіопротективний ефект. В той же час інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (i-SGLT2) продемонстрували плейотропні ефекти щодо покращення серцевої функції та зниження серцево-судинних ускладнень, але існує обмежена відповідна література щодо їх впливу на жорсткість артерій, як маркера ураження судин.

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

Результати, отримані при виконанні дисертаційного дослідження, мають високий науково-методичний рівень, що базується на достатній кількості клінічних спостережень (85 осіб), сучасних методах діагностики та достовірній статистичній обробці матеріалів, яка проводилася за допомогою пакету статистичних програм Statistica for Windows 13.0 і MedCalc.10.2.0.0.. Метрологічна повірка обладнання, що використовувалось в дослідженні, завірене довідкою № 376 від 04.04.2024 року. Дотримання біоетичних засад проведення клінічного дослідження підтверджено протоколом № 4 від

24.04.2024 року Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті.

За результатами дисертаційного дослідження сформовано 4 висновки, які повністю відповідають та розкривають сутність усіх поставлених задач. На підставі отриманих результатів запропоновано практичні рекомендації для використання у практиці внутрішніх хвороб.

Наукова новизна одержаних результатів

Враховуючи отримані нові наукові дані, автором обґрунтована доцільність вимірювання локальної каротидної жорсткості у хворих на гіпертонічну хворобу з та без супутнього цукрового діабету 2 типу та оцінки їх змін з урахуванням присутності каротидної атероми.

Поглиблено уявлення та дано комплексну оцінку змінам ремоделювання сонної артерії за умови наявності атероми, а саме зв'язок із збільшенням діаметру судини та товщини КІМ.

Дістало подальшого розвитку вивчення взаємозв'язку параметрів локальної жорсткості загальної сонної артерії із показниками діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ГХ II стадії без супутнього ЦД 2 типу, взаємозв'язку із показниками як діастолічної, так і систолічної функції у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу.

Розширено уявлення про вплив додавання дапагліфлозину до метформіну, антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на локальну жорсткість загальних сонних артерій, дані добового моніторингу артеріального тиску, систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення роботи полягає у розробці та впровадженні алгоритму оцінки пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій для пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадій з та без супутнього цукрового діабету 2 типу як методу скринінгу раннього атеросклеротичного ураження та обґрунтовано доцільність його використання в клінічній практиці.

Особливої уваги заслуговує практична рекомендація скринінгу цукрового діабету при виявленні збереженої розтяжності стінки сонної артерії (показник коефіцієнту податливості CC понад $0,67$ мм²/кПа) у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із каротидною атерою до 50% стенозу.

Додають практичного значення дисертаційній роботі визначені авторкою переваги у впливі на кардіо-васкулярне ремоделювання та профіль артеріального тиску дапагліфлозину (10 мг/добу) доданого в схему антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії, метформіну (в середньодобовій дозі 1000 мг/добу).

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність кардіологічних, поліклінічних відділень 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 викладена державною мовою на 189 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури та додатків. Список літератури містить 156 джерел (з них 19 кирилицею, 138 латиною). Ілюстративний матеріал роботи представлено 21 рисунком, 6 формулами та 31 таблицею.

Вступ викладено послідовно та аргументовано. Обґрунтовано доцільність проведення дослідження, сформульовано мету і завдання, наведені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів роботи, дані апробації отриманих результатів.

У розділі 1 дисертантка викладає недостатньо вивчені питання щодо обраної теми дисертації, відображає усі вибрані напрямки досліджень для досягнення поставленої мети, що обґрунтовує необхідність та доцільність проведення даного наукового дослідження.

У розділі 2 представлена клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, детально описано статистичні методи обробки даних та розкриті методи обстеження і лікування пацієнтів, включених у дослідження. Обсяг клінічного матеріалу достатній для отримання достовірних даних. Слід зазначити, що робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням клінічного, інструментального, лабораторного та статистичного методів дослідження. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 3 авторка присвятила визначенню досліджуваних параметрів, клінічній оцінці пацієнтів з гіпертонічною хворобою без супутнього цукрового діабету 2 типу. Здобувачка повідомляє, що за умов наявної каротидної атеросклерозу загальні сонні артерії характеризуються гіршими показниками пружно-еластичних властивостей, більшим діаметром та товщиною КІМ. В цій групі пацієнтів повідомляється про асоціацію показників діастолічної дисфункції серця із підвищенням жорсткості досліджених артерій та наявністю атеросклеротичної бляшки. Принципових зауважень до розділу немає.

У розділі 4 В розділі дані загально-клінічного, антропометричного обстеження, біохімічних та інструментальних досліджень аналізувались для хворих із коморбідною патологією. Повідомляється про наступні фактори, які мали асоціацію із наявною каротидною атеросклерозом в цій когорті пацієнтів: збільшення товщини КІМ та діаметру загальної сонної артерії, збільшення

розтяжності, а саме підвищення коефіцієнту податливості СС, зменшення відсотку жирової тканини в організмі, розширення висхідної аорти. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 5 авторка присвятила порівнянню досліджуваних параметрів між групами хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та хворих із поєднанням ГХ II стадії із цукровим діабетом 2 типу. Групи порівняння були співставні за віком, показниками ліпідного обміну, що дозволяє більшою мірою уніфікувати вплив гіперглікемії на кардіоваскулярне ремоделювання і є позитивною характеристикою дослідження. Виявлені передбачувані гірші показники вуглеводного обміну у пацієнтів із коморбідною патологією, а також вищі кардіоваскулярний ризик за шкалою SCORE-2, маса тіла, гірший контроль АТ, особливо в нічні години; кардіальне ремоделювання для цих пацієнтів, у порівнянні з ізольованою ГХ характеризувалось гіршою систолічною та діастолічною функцією, більшими розмірами ЛП, ПШ, висхідної аорти, НПВ; серед показників пружно-еластичних властивостей пропонується віділяти 2 моделі судинного ремоделювання при наявній атеромі каротидного басейну: підвищення жорсткості у пацієнтів з ізольованою ГХ II стадії та збереження розтяжності для хворих із супутнім ЦД 2 типу. Принципових зауважень до розділу немає.

Зміни досліджуваних показників у пацієнтів основної групи під впливом лікування описані в розділі 6. Заслуговеє уваги практично абсолютна співставність вихідних даних груп наступного прийому метформіну та комбінації метформіну з дапагліфлозином. Авторкою визначаються позитивні зміни в обох групах після 12 тижневого лікування, а саме зниження СС-ризик, зниження рівня гіперглікемії та гіперліпідемії, покращення контролю АТ за показниками ДМАТ, збільшення повздовжньої скоротливості ЛШ за показником S lat. Повідомляється про додаткові ефекти, які спостерігались при додаванні дапагліфлозину в схему терапії: кращий контроль діастолічного АТ, покращення показників діасолічної функції серця, повздовжньої скоротливості ЛШ за показниками S med, S тк, а також покращення пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій. 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.

Зауваження та запитання

Дисертаційна робота є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів дослідження. Отримані результати дослідження за науковою новизною, практичною значимістю та обґрунтованістю й достовірністю висновків слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертаційної роботи немає, окрім наявності в роботі поодиноких стилістичних помилок. Зауваження не є принциповими та не знижують якість проведеного дослідження, науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертантки є наступні запитання:

1. Чим можна пояснити у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу асоціацію наявності каротидної атеросклерозу із зниженням відсотку жирової тканини в організмі?

2. Який можливий механізм впливу дапагліфлозину на покращення пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій?

Висновок

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 завершеним самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах 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 у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри
сімейної медицини ФПО
та пропедевтики внутрішньої медицини
Дніпровського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Тетяна КОЛЕСНИК

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;



1767106330885976



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Колесник Тетяна Володимирівна 2399710483;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2399710483;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000000186056006BD5AB02;
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): 11:01 31.07.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:01 31.07.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)