

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України ЛІЗОГУБА Віктора Григоровича на дисертаційну роботу КРУШИНСЬКОЇ Ніни Анатоліївни «Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну, можливості корекції», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.**

### **Актуальність теми дослідження**

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є однією з актуальних проблем сучасної кардіології, враховуючи його значну поширеність та труднощі діагностики і лікування. Це досить частий стан, поширеність якого в загальній популяції може досягати 17 % у чоловіків віком 50-70 років, сприяючи підвищенню серцево-судинної захворюваності та смертності. Діагностика цього стану, навіть важкого ступеня, є недостатньою, і він може залишатись невиявленим у 60-90 % хворих. У ряді проведених досліджень показаний тісний зв'язок СОАС з артеріальною гіпертензією (АГ), а серед причин резистентності артеріальної гіпертензії він посідає перше місце. Труднощі діагностики СОАС пов'язані з низькою доступністю полісомнографії, яка є стандартом його діагностики, а складність лікування зумовлена низькою прихильністю хворих до специфічного лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. У чинних рекомендаціях з АГ наведено діагностичний алгоритм СОАС з оцінкою денної сонливості та проведенням полісомнографічного дослідження, виконання якого в Україні поки що є складним питанням, враховуючи недостатню кількість полісомнографів та високу вартість таких досліджень. З іншого боку, використання портативних моніторів як доступнішого методу може покращити виявлення СОАС, зокрема, у хворих з АГ.

Невирішені питання щодо діагностики СОАС у хворих з АГ та лікування таких хворих спонукали Ніну Анатоліївну на виконання даної дисертаційної

роботи, метою якої було підвищення ефективності лікування хворих з АГ та СОАС на підставі вивчення пружно-еластичних властивостей артерій та можливості корекції їх порушень, що характеризує актуальність та своєчасність теми дисертації.

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

Дисертаційна робота виконана у відділі симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в рамках таких планових науково-дослідних тем відділу:

1. «Вивчити вплив різних комбінацій антигіпертензивних препаратів на центральний АТ та пружно-еластичні властивості артерій у хворих на есенціальну та ренопаренхімну артеріальну гіпертензію» (№ держреєстрації 0113U000239);

2. «Розробити індивідуальні підходи до медикаментозного та апаратного лікування хворих з артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості» (№ держреєстрації 0116U000057).

Автор була співвиконавцем вказаних тем.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

У дисертаційній роботі вперше в Україні проведено дослідження поширеності СОАС у хворих з медикаментозно-контрольованою та резистентною АГ, і було виявлено високу частоту поєднання цих станів.

Встановлено більшу поширеність та тяжкість СОАС у хворих з резистентною АГ в порівнянні з медикаментозно-контрольованою АГ.

Виявлено, що СОАС середнього ступеня тяжкості у хворих з АГ характеризується більш вираженими показниками артеріальної жорсткості та вищим центральним артеріальним тиском (ЦАТ), аніж СОАС легкого та важкого ступенів.

Визначено, що СОАС навіть легкого ступеня у хворих з АГ сприяє порушенню пружно-еластичних властивостей артерій.

Виявлено, що СОАС навіть легкого ступеня у хворих з АГ негативно впливає на функцію нирок, що проявляється зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Показано, що у хворих з АГ лікування СОАС постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах сприяє підвищенню ефективності антигіпертензивної терапії, зниженню ЦАТ та покращенню показників пружно-еластичних властивостей артерій.

Визначено фактори, з якими пов'язана ефективність лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у покращенні пружно-еластичних властивостей артерій та зниженні ЦАТ.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

У результаті проведеного дослідження виявлено високу поширеність СОАС у хворих з АГ, яка становить 61,7 % у хворих з медикаментозно-контрольованою АГ та 90,8 % у хворих з резистентною АГ. Обґрунтовано та впроваджено використання діагностичного алгоритму з опитуванням за шкалою сонливості Елворта та проведенням сомнологічного дослідження за допомогою портативних моніторів або полісомнографії з метою покращення виявлення СОАС у хворих з АГ.

Надано рекомендації щодо підвищення ефективності лікування хворих з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів шляхом поєднання антигіпертензивної терапії та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

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

Дисертаційна робота виконана на достатній кількості хворих з АГ, що загалом становила 185 осіб середнім віком  $49,79 \pm 0,80$  років. Чітко було визначено критерії включення та виключення з дослідження.

У залежності від наявності чи відсутності СОАС усі хворі були розподілені на 2 групи, а хворі групи СОАС були додатково розподілені на підгрупи за ступенями тяжкості СОАС. Для виконання завдань дослідження додатково були виділені підгрупи хворих з резистентною та медикаментозно-контрольованою АГ. Для визначення можливостей корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій за допомогою лікування постійним позитивним тиском повітря в

дихальних шляхах було виділено підгрупи хворих у залежності від того, чи отримували вони таке лікування чи ні, а також підгрупа контролю та підгрупа хворих із СОАС легкого ступеня, яким апаратне лікування не показано. Спостереження за хворими здійснювалось упродовж 10 місяців.

При виконанні дисертаційної роботи були застосовані сучасні методи клініко-інструментального дослідження та лікування. Оцінювання ступеня денної сонливості виконувалось методом опитування за шкалою сонливості Епворта (ESS). Сомнологічне дослідження здійснювалось за допомогою портативного монітора «Somnocheck micro» («Weinmann», Німеччина). Пружно-еластичні властивості артерій та ЦАТ визначались методом апланаційної тонометрії з використанням приладу «SphygmoCor» («AtCor, Medical Pty Ltd.», Австралія). Біохімічне дослідження крові виконувалось за допомогою біохімічного аналізатора «A25» («BioSystems», Іспанія). Ехокардіографічне дослідження виконувалось за стандартним протоколом на ультразвуковому апараті «Imagic Agile» («Kontron Medical», Франція). Добове моніторування артеріального тиску виконувалось із використанням приладу АВРМ-04 («Meditech», Угорщина).

Обробка отриманих даних здійснювалась з використанням сучасних методів статистичного аналізу за допомогою програми IBM Statistics SPSS 21. Використовувались стандартні методи описової статистики, здійснювались кореляційний та багатофакторний регресійний аналіз, розраховувався критерій  $\chi^2$ . Результати вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Достатня кількість включених у дослідження хворих, тривалий період спостереження, застосування високоінформативних методів дослідження та статистичної обробки даних створюють підстави вважати достовірними та обґрунтованими наукові положення, висновки та практичні рекомендації поданої до захисту дисертаційної роботи.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності**

Дисертаційна робота Крушинської Ніни Анатоліївни оформлена за загальноприйнятим планом і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та

списку літератури. Матеріали роботи викладені на 195 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 52 таблицями та 4 рисунками.

У вступі вичерпно висвітлена актуальність проблеми, її зв'язок з науковими темами відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, обґрунтована необхідність проведення дослідження, чітко сформульовані мета і задачі дослідження, переконливо представлені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, деталізовано наведено дані щодо апробації, впровадження у практику, особистого внеску здобувача та публікації результатів дослідження.

В огляді літератури проаналізовано 250 літературних джерел, з яких 1 кирилицею та 249 латиницею, що дало змогу відобразити сучасні погляди на проблеми СОАС, підвищеної артеріальної жорсткості та ЦАТ різних кардіологічних шкіл.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» автор надає вичерпні характеристики включених у дослідження хворих, як усієї вибірки, так і виділених груп та підгруп. У розділі детально описані методики діагностики СОАС та дослідження пружно-еластичних властивостей артерій, а також інші методи використовуваних обстежень. Автором описані методи медикаментозної антигіпертензивної терапії та лікування СОАС постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Результатам власних досліджень присвячено 3 розділи дисертації. У третьому розділі Ніна Анатоліївна досліджує показники пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з АГ та СОАС. Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 148 хворих із діагностованим СОАС та 37 хворих без порушень дихання під час сну, які увійшли до групи контролю. Для подальшого аналізу хворих групи СОАС було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня тяжкості СОАС: 41 пацієнт із СОАС легкого ступеня, 43 пацієнти із СОАС середнього ступеня та 64 пацієнти із СОАС важкого ступеня. Було визначено, що хворі з АГ та СОАС характеризуються більшою кількістю кардіометаболічних факторів ризику, мають більшу масу тіла, вищі рівні глюкози та сечової кислоти крові, а також вищі рівні артеріального тиску (АТ). Було виявлено, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно вищий центральний систолічний артеріальний тиск (ЦСАТ) та більшу швидкість

поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу. Також у цьому розділі проаналізовано показники функції нирок, і було визначено, що СОАС спричинює погіршення функції нирок у таких хворих.

У четвертому розділі оцінювалась поширеність СОАС у хворих з резистентною та медикаментозно-контрольованою АГ. Було показано, що резистентна АГ характеризувалась більшою поширеністю СОАС (90,8 %), ніж медикаментозно-контрольована АГ (61,7 %), та більшою тяжкістю СОАС. Також хворі з резистентною АГ характеризувались гіршими показниками артеріальної жорсткості та вищим ЦАТ. На підставі отриманих даних автором було зроблено висновок про значення СОАС у розвитку резистентності АГ, механізмом формування якої було підвищення артеріальної жорсткості.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи представлені результати проспективного 10-місячного спостереження 105 хворих, які були розподілені на 4 підгрупи: підгрупа хворих з АГ; підгрупа хворих з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів, які отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах; підгрупа хворих з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів, які не отримували лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах; підгрупа хворих із СОАС легкого ступеня. Усі хворі отримували стандартизовану антигіпертензивну терапію. Однією з основних проблем лікування СОАС є низька прихильність хворих до апаратного лікування. Було визначено, що прихильність хворих до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах була пов'язана з тяжкістю СОАС та масою тіла хворих. Дисертантом було показано, що у хворих з АГ та СОАС середнього і важкого ступенів лише поєднання медикаментозної антигіпертензивної терапії та лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах дозволяє досягти ефективного контролю АТ, зниження ЦАТ та покращення пружно-еластичних властивостей артерій. При відсутності специфічного лікування СОАС ефективність медикаментозної терапії була недостатньою по відношенню до контролю АТ, що також супроводжувалось погіршенням показників пружно-еластичних властивостей артерій.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантом здійснено детальний аналіз отриманих результатів у співставленні їх з даними

літератури, на підставі чого було сформульовано висновки, які цілком відповідають меті та завданням дослідження.

Загалом, дисертація Крушинської Ніни Анатоліївни є самостійним та завершеним дослідженням, матеріал викладений логічно та коректно, справляє хороше враження і заслуговує позитивної оцінки. Зміст автореферату дисертації відповідає тексту дисертаційна робота.

### **Повнота викладення основних положень дисертації**

#### **в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, 2 статті в інших періодичних виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз, 4 тез наукових доповідей, опублікованих у медичних журналах і матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій. Дисертантом не використовувались ідеї чи розробки співавторів публікацій. Робота пройшла широку апробацію.

### **Недоліки, зауваження та побажання**

При ознайомленні з дисертацією суттєвих зауважень, які могли б зменшувати наукову цінність роботи та її методичний рівень, не виникло. Дисертаційна робота та автореферат дисертації ретельно оформлені та загалом справили позитивне враження і заслуговують на схвалення. Різномісність висвітлення теми свідчить про глибоку обізнаність автора дисертації щодо різних аспектів досліджуваної проблеми.

### **Дискусійні питання**

У процесі рецензування дисертації виникли деякі запитання, які мають виключно дискусійний характер:

1. Які групи антигіпертензивних препаратів найбільш доцільно використовувати при лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну?

2. Яка тактика лікування може бути показана хворим із хропінням та синдромом обструктивного апное сну легкого ступеня?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Крушинської Ніни Анатоліївни «Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну, можливості корекції», виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України і подана до захисту в спеціалізовану вчену раду Д26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є самостійним завершеним науковим дослідженням, що вирішує актуальну задачу сучасної кардіології – підвищення ефективності лікування хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну.

Враховуючи вищенаведене, дисертаційна робота Крушинської Ніни Анатоліївни за теоретичною і практичною цінністю, методичним рівнем, науковою новизною отриманих результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків, повнотою викладу отриманих даних відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, та відповідає спеціальності 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

### **Офіційний опонент**

**завідувач кафедри внутрішньої медицини №4**

**Національного медичного університету**

**ім.О.О. Богомольця МОЗ України**

**доктор медичних наук, професор**



*[Handwritten signature]*

**Лизогуб В.Г.**

*[Handwritten signature]*