

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора,
завідуючої відділом клінічної та епідеміологічної кардіології
ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії
медичних наук України» Єни Лариси Михайлівни на дисертаційну роботу
Шишкіної Наталії Вячеславівни «Зміни показників пульсової хвилі та
шлуночково-артеріальної взаємодії у різних категорій хворих з артеріальною
гіпертензією» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Медико-соціальна значущість артеріальної гіпертензії безсумнівна: вона є найпоширенішим хронічним захворюванням в популяції, а її численні ускладнення – мозковий інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, фібриляція передсердь – є провідними причинами інвалідизації і смертності як в Україні, так і в усьому світі. В численних дослідженнях доведено прогностичне значення брахіального артеріального тиску. Разом з тим, пошук факторів, що можуть слугувати предикторами несприятливого перебігу артеріальної гіпертензії, розвитку асоційованої з нею серцево-судинної патології, залишається важливим напрямом наукових досліджень. В цьому аспекті значний інтерес викликає проблема судинного старіння: встановлено, що артеріальна гіпертензія є потужним чинником патологічних змін магістральних артерій, втрати нею еластичних властивостей і, відповідно, баростатичної функції, порушення механізмів формування аортального тиску, шлуночково-артеріальної взаємодії, зрештою патологічною перебудовою діяльності серцево-судинної системи загалом. З огляду на це, закономірним вбачається доведений факт більшої прогностичної значущості центрального тиску порівняно з брахіальним. Між тим, багато питань з механізмів прискореного судинного старіння, зокрема ролі демографічних чинників, перебудови за умов підвищеної жорсткості великих судин еластичного типу, шлуночково-артеріальної взаємодії, значення цих процесів для розвитку гіпертензивного фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, поширеність якої в світі пандемічно зростає, залишається недостатньо вивченими. Це обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи Шишкіної Н.В., яка присвячена визначенню значення віку та статті в формуванні підвищеної жорсткості аорти у хворих на гіпертонічну хворобу, порушення за цих умов шлуночково-артеріальної взаємодії, встановлення значення цих процесів в патогенезі розвитку різних форм

серцевої недостатності - зі збереженою та порушеною систолічною функцією лівого шлуночка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Новітні технології медикаментозної та хірургічної профілактики інсульту і серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та з атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів» (номер державної реєстрації 0114U000509). Автор є виконавцем фрагменту цієї науково-дослідницької роботи.

Наукова новизна отриманих результатів. Автором вперше на основі комплексного вивчення показників контурного і швидкісного аналізу пульсової хвилі і встановлення їх залежності від віку, статі, частоти серцевих скорочень розроблено прогностичну модель несприятливого зменшення ампліфікації пульсового тиску (<130 %). Визначені статеві розбіжності в формуванні підвищеної жорсткості аорти та збільшеної ампліфікації артеріального тиску: їх модифікація в залежності від наявності метаболічного синдрому. Встановлення кількісно однакового зростання жорсткості аорти за показниками артеріального еластансу і аугментації пульсової хвилі у жінок середнього віку (35–60 років) і, більш того, виразніше підвищення індексу аугментації порівняно з чоловіками старшого віку засвідчує несприятливий вплив фактору належності до жіночої статі для формування центрального тиску, ставить питання щодо недооцінки його прогностичної значущості у жінок і необхідності з'ясування причин виявлених міжстатевих розбіжностей. Продемонстровано зв'язок між порушенням діастолічної функції лівого шлуночка та прискоренням швидкості поширення пульсової хвилі лише у жінок у різні вікові періоди, в той час як у чоловіків негативний вплив жорсткісних характеристик аорти на діастолічну функцію серця простежується лише на пізніх етапах онтогенезу (у віці більше 60 років): цим автор обґрунтовує

необхідність визначення швидкості поширення пульсової хвилі по аорті у жінок з метою підвищення точності оцінки серцево-судинного ризику.

Значення підвищеної аортальної жорсткості у розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка доповнено уявленнями щодо її впливу на стан шлуночково-артеріальної взаємодії вже у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією. Встановлено виразні розбіжності в патофізіологічних механізмах розвитку серцевої недостатності в залежності від величини фракції викиду лівого шлуночка: при її значеннях 40–49 % на відміну від ≥ 50 % реєструвалось порушення шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок погіршення шлуночкового еластансу на тлі менш виразних змін з боку еластичних властивостей аорти, характеристик зворотної пульсової хвилі.

Практичне значення отриманих результатів. Грунтуючись на визначенні незалежних детермінант ампліфікації пульсового тиску у осіб з АГ, розроблено модель прогнозування рівня ампліфікації пульсового тиску < 130 %, що є несприятливим щодо ризику серцево-судинних подій. Встановлення негативної ролі належності до жіночої статі щодо прискороного судинного старіння вже в середньому віці у пацієток без серцево-судинних подій в анамнезі засвічує доцільність визначення швидкості поширення пульсової хвилі у жінок з метою уточнення ступеню ризику. Водночас у разі наявності у хворих на гіпертонічну хворобу хронічної серцевої недостатності з фракцією викиду лівого шлуночка 40–49 % оцінка показників пульсової хвилі для стратифікації ризику втрачає свою доцільність: у цієї категорії хворих центральними детермінантами для перебігу захворювання виступає ослаблення систолічної функції лівого шлуночка та порушення шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок погіршення шлуночкового еластансу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати дослідження базуються на обстеженні двох категорій хворих на гіпертонічну хворобу: з неускладненою артеріальною гіпертензією та з хронічною серцевою недостатністю з стратифікацією на підгрупі в

залежності від фракції викиду лівого шлуночка $\geq 50\%$ та 40–49% (загалом 205 осіб). Верифікація діагнозу гіпертонічної хвороби здійснювалась згідно наказу № 384 МОЗ України від 24 травня 2012 року, а для діагностики хронічної серцевої недостатності, порушення діастолічної і систолічної функції лівого шлуночка використовувались рекомендації Європейського товариства кардіологів (2016 р.) та Асоціації кардіологів України (2017 р.).

Для вирішення поставлених задач були реалізовані сучасні високоінформативні методи дослідження. Інструментальні методи, включали вимірювання офісного артеріального тиску осцилометричним методом (тонометр Microlife BPW200), доплерехокардіографію з опцією тканинного доплера (ProSound-5000, Aloka, Японія), апланаційну тонометрію на променевій артерії (SphygmoCor з використанням системи SphygmoCor Px, AtCor Medical, Австралія), добове моніторування артеріального тиску (монітор АВРМ-04, MeditechLtd, Угорщина). Слід зазначити визначення рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) як референтного лабораторного метода верифікації хронічної серцевої недостатності. Обробка результатів дослідження здійснювалась за допомогою стандартного набору статистичних методів та з використанням математичного моделювання на основі програми Excel Microsoft Office 2003 і SPSS Statistics.

Таким чином, рецензовану роботу характеризують сучасний методологічний і методичний рівень, репрезентативна для вирішення поставлених задач вибірка хворих, статистична обробка отриманих даних, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, сформулювати висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеність. Аналіз змісту, обґрунтованості, структури і обсягу дисертації та автореферату дозволяє констатувати, що вони в повній мірі відповідають вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. Виконана робота відповідає спеціальності «кардіологія-14.01.11». Дисертаційна робота та автореферат написані українською мовою. Дисертацію

викладено на 179 сторінках машинописного тексту, в достатній мірі ілюстровано (9 рисунків, 34 таблиці). Дисертація складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних літературних джерел містить 228 посилань, з яких більшість 221 латиницею та 17 кирилицею.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення. У вступі згідно вимогам визначена актуальність обраної теми, сформульовані мета і задачі дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, зазначено особистий внесок здобувача, наведені дані щодо апробації роботи та кількості публікацій.

В огляді літератури, який базується на аналітичному осмисленні наукових робіт, представлені сучасні уявлення щодо фізіологічних (вікових) та патологічних (пов'язаних з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом) морфологічних і функціональних змін великих артерій еластичного типу, значення прискореного судинного старіння як фактору ризику серцево-судинних ускладнень і мішень органопротекції. Значну увагу приділену аналізу спектру сучасних методів дослідження для виявлення початкових зміни стану судинної стінки великого калібру, механізмів формування центрального артеріального тиску та ретроградної хвилі, значення в цих процесах частоти серцевих скорочень. Автором обговорено зміни центрального артеріального тиску, показників хвиль відбиття, жорсткості стінки артерії та шлуночково-артеріальної взаємодії при діастолічній дисфункції і серцевій недостатності та їх значення в механізмах розвитку порушень механічної діяльності серця. Формулювання невирішених питань, яким завершується цей розділ, обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи.

В розділі 2, де йдеться про контингент обстежених та методи дослідження, представлено детальну клінічну та демографічну характеристику пацієнтів, критерії включення та виключення, обґрунтовано розподіл пацієнтів на групи для їхнього подальшого аналізу. Надано детальний опис методів дослідження, котрі

застосовували для виконання дослідження. Описано і наведено методи статистичної обробки результатів.

Розділ 3 присвячений встановленню незалежних детермінант формування ампліфікації пульсового тиску та розробленню моделі для визначення вірогідності її несприятливих змін у хворих на артеріальну гіпертензію на основі порівняльної оцінки змін брахіального артеріального тиску та показників центральної гемодинаміки за даними апіанаційної тонометрії. Доведено, що такі демографічні показники як вік і стать в поєднанні з частотою серцевих скорочень в разі їх використання у моделі логістичної регресії дають змогу прогнозувати у хворих на гіпертонічну хворобу «несприятливе» щодо серцево-судинного ризику значення ампліфікації пульсового тиску $< 130\%$ з точністю $72,8\%$.

У розділі 4 представлені результати вивчення показників пульсової хвилі у пацієнтів залежно від наявності метаболічного синдрому у осіб різної статі. Доведено, що у пацієнтів на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом, співставних за віком, статтю, показниками добового моніторингу артеріального тиску та центрального артеріального тиску порівняно з особами без метаболічного синдрому реєструється збільшення жорсткості аорти за показником швидкості поширення пульсової хвилі. Встановлення його асоціації із сприятливим зменшенням показників аугментації пульсової хвилі було проаналізовано з огляду на вплив частоти серцевих скорочень: зазначено, що, імовірно, цьому сприяло збільшення частоти пульсу, яке за таких умов могло набувати адаптивного характеру і сприяти покращенню шлуночково-артеріальної взаємодії.

Результати дослідження, які наведені у розділі 5, засвідчують суттєві статеві відмінності в показниках відбиття пульсової хвилі та жорсткості аорти у хворих на артеріальну гіпертензію, в формуванні взаємозв'язків з показниками діастолічної функції лівого шлуночка. Результати цього розділу підкреслюють недооцінку судинного-ризiku у жінок з артеріальною гіпертензією без анамнезу серцево-судинних подій з огляду на більш ранню, в порівнянні з чоловіками, втрату еластичних властивостей аортального резервуару і констатують необхідність визначення у жінок з артеріальною гіпертензією < 60 років швидкості поширення пульсової хвилі для уточнення серцево-судинного ризику.

В розділі 6 представлено результати вивчення та послідуєчий порівняльний аналіз показників шлуночково-артеріальної взаємодії, центрального АТ і хвиль відбиття у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою в залежності від наявності/відсутності діастолічної дисфункції та у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю, з значеннями фракції викиду лівого шлуночка $>50\%$ та $40-49\%$. Виявлено, що в разі неускладненої артеріальної гіпертензії розвиток діастолічної дисфункції у хворих порівнянних за віком, статтю і рівнем брахіального артеріального тиску асоціюється з підвищеною жорсткістю аорти, оціненою за швидкістю поширення пульсової хвилі: приріст складає $12,5\%$.

Результати дослідження пацієнтів з серцевою недостатністю продемонстрували розбіжності в пружньо-в'язких властивостях артерій залежно від стану систолічної функції лівого шлуночка. Хворі з серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка $40-49\%$ відрізнялися від пацієнтів зі збереженою систолічною функцією достовірно меншими величинами індексу та тиску аугментації, швидкості поширення пульсової хвилі по аорті, і разом з тим значущим порушенням шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок погіршення шлуночкового еластансу. Результати цього розділу засвідчують різне значення судинного та серцевого факторів в розвитку цих досліджених варіантів хронічної серцевої недостатності.

Підсумковий аналіз отриманих даних у зіставленні з результатами закордонних та вітчизняних досліджень представлені у розділі «Аналіз та узагальнення результатів роботи». Зміст цього розділу, дозволяє отримати цілісне уявлення щодо результатів проведеного дослідження, їх наукової та практичної значущості.

У дисертації представлені 6 висновків та 3 практичні рекомендації. Висновки побудовано на основі достовірних даних й сформульовано у відповідності до мети та задач дослідження. Вони є обґрунтованими, засвідчують вирішення поставлених задач і забезпечують повноту розкриття теми дисертації.

Дисертація є завершеною самостійною роботою. Зміст автореферату повністю відображає її основні положення.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць: 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, з них 1 - одноосібно (всі статті опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз); 6 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних науково-практичних конференцій та конгресів. Результати дослідження доповідалися та обговорювалися на вітчизняних та закордонних наукових конгресах і конференціях. Основні положення дисертації повністю висвітлені у публікаціях.

Недоліки, зауваження і побажання. При рецензуванні дисертації не виявлено недоліків цієї роботи, які б могли вплинути на результати дослідження, і не виникли принципові зауваження до її змісту та структури. Слід зауважити окремі граматичні та стилістичні помилки, схильність автора до повторень. Недоречно надавати повну назву та аббревіатуру в тексті в разі їх зазначення в переліку скорочень, а також дублювати цифри в тексті, якщо вони наведені в таблицях. Доцільно б були співставити інформативність розробленої прогностичної моделі з широко вживаними в кардіологічній практиці. Оскільки робота виконана, переважно в руслі клінічної патофізіології, бажано б додати патофізіологічного змісту висновкам. Однак, слід відзначити, що зазначені зауваження не є принциповими і жодним чином не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

До дисертанта виникли запитання:

1. Складність дизайну дослідження полягає в формуванні груп пацієнтів за певними ознаками залежно від поставленого завдання. В чому є переваги такого підходу в порівнянні з реалізацією методів множинного математичного аналізу?
2. В чому Ви вбачаєте причини несприятливих змін показників аортальної жорсткості і ретроградної хвилі у жінок у віці, коли їх гормональний статус мав би, навпаки, вказувати протективний вплив на стан судинної стінки?
3. У хворих з артеріальною гіпертензією прогресування серцевої недостатності може відбуватись за двома сценаріями: з поглибленням діастолічної

дисфункції та приєднанням систолічної дисфункції як результат перенесеного інфаркту міокарду. Які клінічні стани, ускладнення визначали встановлені вами розбіжності між групами пацієнтів з фракцією викиду шлуночка $>50\%$ та $40-49\%$?

Висновок. Дисертаційна робота Шишкіної Наталії Вячеславівни «Зміни показників пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у різних категорій хворих з артеріальною гіпертензією», що виконана на базі кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, та подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, являє собою самостійну, завершену науково-дослідну працю, в якій отримані нові обґрунтовані результати, що роблять вагомий внесок в вирішення нагальної задачі кардіології – удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих з артеріальною гіпертензією на основі комплексної характеристики показників контурного і швидкісного аналізу пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у співставленні з морфофункціональним станом серця. Робота виконана на високому науковому і методичному рівні, має важливе теоретичне і практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота за усіма параметрами відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11», а здобувач, Шишкіна Н.В., заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

**Офіційний опонент,
завідувач відділу клінічної та
епідеміологічної кардіології
ДУ «Інститут геронтології
імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
доктор медичних наук, професор**

17.05.18

