

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України Міщенко Л.А.

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.**

Актуальність дисертаційної роботи Шишкіної Н.В. зумовлена необхідністю вдосконалення діагностики та лікування найбільш поширеного хронічного захворювання людини в сучасному світі – артеріальної гіпертензії (АГ). Підвищений артеріальний тиск (АТ) є провідною причиною смерті в світі і в Україні зокрема. Серед ускладнень АГ переважають мозковий інсульт, інфаркт міокарда, серцева та ниркова недостатність. Протягом останньої декади відновився науковий інтерес до оцінки центрального АТ та показників пружно-еластичних властивостей артерій, які за даними клінічних досліджень є більш точними предикторами серцево-судинних ускладнень, ніж показники брахіального АТ у хворих з ураженням нирок (M.Safar, 2002), у людей похилого віку (R.Pini, 2008) та ін. За даними масштабних досліджень встановлено тісний зв'язок між рівнем центрального АТ та субклінічним ураженням сонних артерій і серця. В дослідженні REASON регрес гіпертрофії лівого шлуночка більш тісно асоціювався зі зниженням центрального у порівнянні з брахіальним АТ (N.de Luca, 2004); аналогічну закономірність було встановлено в субдослідженні дослідження ASCOT (C.Manisty, 2009). З огляду на встановлений зв'язок між тиском в аорті та ураженням серця, спостерігається інтерес до вивчення ролі центрального АТ в розвитку серцевої недостатності (СН), зокрема патогенетичне значення порушень шлуночково-артеріальної взаємодії при різних типах СН. Недостатньо вивченим залишається питання щодо зв'язку показників відбиття хвиль і жорсткості

аорти зі змінами шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів АГ різного віку та статі.

Крім того, вельми актуальним є питання стратифікації серцево-судинного ризику з огляду на його роль у визначенні тактики лікування пацієнтів з АГ. Процес вдосконалення шкал ризику, їх адаптація до різних популяцій з урахуванням особливостей поширення в них факторів серцево-судинного ризику триває безперервно. При стратифікації ризику у пацієнтів з АГ пропонується використовувати не тільки систему SCORE, а й враховувати субклінічне ураження органів-мішеней, наявність якого негативно відбивається на прогнозі хворих на АГ. Саме тому, вивчення стану показників контурного і швидкісного аналізу пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у співставленні з брахіальним АТ та функціональним станом міокарда лівого шлуночка (ЛШ) з метою удосконалення оцінки серцево-судинного ризику у різних категорій хворих на АГ є обґрунтованим і актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена дисертація була виконана в рамках комплексної науково-дослідницької роботи 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 безпосереднім співвиконавцем цієї науково-дослідницької роботи.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

В результаті проведеного дослідження вперше встановлено порушення шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок зниження шлуночкового еластансу у хворих на АГ з серцевою недостатністю (СН) і фракцією викиду (ФВ), яка відповідає «сірій зоні» (40-49%), тоді як у хворих на АГ і СН з повністю збереженою ФВ ЛШ ( $\geq 50\%$ ) цей показник залишався в межах нормальних значень.

Отримані нові данні щодо зв'язку між окремими показниками шлуночково-артеріальної взаємодії та діастолічної функції ЛШ ( $E_a/E_{es}$  та  $E/e'$  відповідно), що може свідчити про роль порушень шлуночково-артеріальної взаємодії в процесі формування діастолічної дисфункції ЛШ.

За результатами роботи розширено уяву про гендерні відмінності в характеристиках пульсової хвилі та шлуночково-аретріальної взаємодії у пацієнтів з АГ. Встановлено збільшення показників аугментації та артеріального еластансу у жінок з АГ віком до 60 років у порівнянні із чоловіками за умов співставних рівнів офісного і амбулаторного брахіального АГ та показано, що врахування цих показників при оцінці серцево-судинного ризику дозволяє виявити осіб з ймовірно високим ризиком ускладнень.

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами дослідження були визначені незалежні детермінанти ампліфікації пульсового тиску у осіб з АГ, на основі яких розроблена модель прогнозування несприятливого зниження ампліфікації пульсового тиску (АПТ <130 %). На основі отриманих даних автором обгрунтовано доцільність визначення показників пульсової хвилі у жінок з АГ молодше 60 років з метою уточнення ризику серцево-судинних подій. Водночас продемонстровано недоцільність визначення показників пульсової хвилі у пацієнтів з АГ та СН з ФВ ЛШ 40–49 % для стратифікації серцево-судинного ризику, оскільки, за думкою автора, зниження їх величин ймовірно більш пов'язане зі зменшенням ФВ ЛШ та порушеннями шлуночково-артеріальної взаємодії, а не зі зменшенням жорсткості артерій.

**Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Обгрунтованість та достовірність сформульованих положень, висновків, практичних рекомендацій базується на результатах детального аналізу достатнього обсягу клінічного матеріалу з використанням сучасних та інформативних методів дослідження. Автором обстежено 205 хворих на АГ, у 40 з яких було діагностовано СН зі збереженою ФВ ЛШ (20 пацієнтів із ФВ 40-49% і 20 пацієнтів із ФВ  $\geq$ 50%). Згідно дизайну дослідження аналіз показників центрального

АТ, швидкісних характеристик пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії проводився в залежності від віку, статі, наявності метаболічного синдрому та стану діастолічної функції ЛШ у відповідних репрезентативних групах.

В процесі виконання дослідження були застосовані сучасні методи оцінки брахіального АТ (офісне вимірювання, амбулаторне добове моніторування), показників пульсової хвилі (апанаційна тонометрія), структурно-функціональних характеристик ЛШ (доплер-ЕХО кардіографія) та використана розрахункова методика визначення показника шлуночково-артеріальної взаємодії.

Автором здійснена якісна статистична обробка даних. Проведена детальна інтерпретація результатів із залученням до обговорення достатньої кількості джерел літератури. Кількісна та якісна репрезентативність клінічного матеріалу, сучасний науково-методичний підхід, використання інформативних методів дослідження, адекватних методів статистичної обробки даних дають підстави стверджувати про значущість отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень та висновків дисертації.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеність.**

За структурою та обсягом дисертація та автореферат виконані згідно існуючим вимогами. Обсяг основного змісту дисертації становить 179 сторінок. Вона викладена українською мовою, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список використаних літературних джерел містить 228 літературних найменувань, з них 17 кирилицею та 221 латиницею. Робота ілюстрована 9 рисунками та 34 таблицями.

У вступі на основі сучасних літературних джерел визначена актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, висвітлені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, наведені дані щодо апробації роботи, кількості публікацій.

В огляді літератури проаналізовано сучасний стан проблеми ураження артеріальної стінки із збільшенням її жорсткості у різних категорій хворих на АГ та

прогностичне значення цих змін щодо субклінічного ураження органів-мішеней та маніфестованих серцево-судинних захворювань. Детально охарактеризовано неінвазивні методики вимірювання центрального артеріального тиску та показників хвиль відбиття, описано показники, що дають змогу виявити початкові ураження стінки артерій у хворих на ГХ. Наведено дані нечисельних досліджень, які вивчали характеристики хвиль відбиття, жорсткості стінки артерії, центрального АТ та шлуночково-артеріальної взаємодії при діастолічній дисфункції і серцевій недостатності та їх клінічне значення в рамках розуміння патофізіологічних механізмів, які сприяють формуванню діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ.

У другому розділі, що представляє «Матеріал та методи дослідження» описано клінічний контингент дослідження, принципи діагностики захворювань, які були об'єктом дослідження, чітко сформульовані критерії включення і виключення. Наведена кількісна і якісна характеристика методів дослідження та клінічних, лабораторних й інструментальних показників, які підлягали аналізу. На високому рівні описані статистичні методи обробки результатів дослідження, обґрунтовано їх використання.

В третьому розділі проведено порівняльний аналіз брахіального АТ та показників відбиття пульсових хвиль за даними апіпланаційної тонометрії у хворих на АГ залежно від віку, статі, ЧСС і зросту та встановлено незалежні детермінанти формування ампліфікації пульсового тиску. На основі встановлених предикторів ампліфікації пульсового тиску на основі логістичної регресії розроблено математичну модель для визначення вірогідності його несприятливих змін щодо серцево-судинного ризику, а саме зменшення його  $< 130\%$ .

В четвертому розділі 4 проведено дослідження показників пульсової хвилі та жорсткості артеріальної стінки у пацієнтів з АГ та метаболічним синдромом. Було виявлено, що за умов метаболічного синдрому відбувається збільшення жорсткості стінки артерії (зростання швидкості поширення пульсової хвилі каротидно-феморальне), яке асоціюється проте із сприятливим зменшенням показників аугментації пульсової хвилі. Було зазначено, що останнє ймовірно пов'язано з компенсаторним збільшенням ЧСС задля підтримання на певному рівні шлуночково-артеріальної взаємодії.

В п'ятому розділі проаналізовані особливості взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка, показниками відбиття пульсової хвилі та жорсткості стінки судин у хворих на АГ в залежності від віку та статі, а також обгрунтована доцільність визначення швидкості поширення пульсової хвилі у жінок з АГ віком менше 60 років з метою уточнення серцево-судинного ризику.

В шостому розділі було проведено порівняльний аналіз показників шлуночково-артеріальної взаємодії, центрального АТ і хвиль відбиття у пацієнтів з АГ, залежно від наявності або відсутності порушення діастолічної функції ЛШ та пацієнтів з АГ і СН зі збереженою ФВ ЛШ. Було виявлено, що за наявності діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнта з АГ зростає каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі у порівнянні пацієнтами без ознак порушень діастолічної функції. Було також з'ясовано, що хворі на АГ і СН з ФВ ЛШ в межах 40-49 % відрізнялися від порівнянних за віком, статтю, ЧСС та брахіальним САТ хворих на АГ і СН з ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  меншими індексом і тиском аугментації, а також нижчою каротидно-феморальною швидкістю поширення пульсової хвилі внаслідок порушення шлуночково-артеріальної взаємодії, спричиненого зниженням шлуночкового еластансу.

У заключному розділі авторка узагальнила та проаналізувала отримані результати з наступним порівняльним аналізом щодо даних інших клінічних досліджень. Проведений аналіз дозволяє отримати цілісне уявлення про результати проведеного дослідження і доводить, що для стратифікації ризику у хворих на АГ, поряд зі стандартним вимірюванням брахіального АТ і ехокардіографією, доцільно проводити неінвазивне дослідження – апіанаційну тонометрію, яка надасть повнішу інформацію щодо пружно-еластичних властивостей артерій та центральної гемодинаміки, що має важливе значення для ведення таких хворих і може бути рекомендований для впровадження у широку клінічну практику. При цьому автор виявила себе кваліфікованим клініцистом та дослідником, що вміє адекватно інтерпретувати отримані дані.

На підставі власних результатів сформульовано 6 висновків та 3 практичні рекомендації, які логічно й послідовно витікають з отриманих в дослідженні даних і повністю відповідають меті на задачам дослідження.

Дисертації є завершеною самостійною роботою. Зміст автореферату повністю відповідає структурі та основним положенням рецензованої дисертаційної роботи. Виконана наукова робота відповідає спеціальності «кардіологія-14.01.11».

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, зокрема 5 статей у наукових спеціалізованих журналах, які внесені до переліку фахових видань України. Одна стаття написана автором одноосібно, всі статті розміщені в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз. Результати роботи опубліковані також у вигляді тез наукових доповідей (6 тез) в матеріалах вітчизняних та закордонних науково-практичних конференцій та конгресів. Основні матеріали дисертації повністю висвітлені у зазначених публікаціях, а основні теоретичні та практичні положення представленої роботи доповідались та обговорювались в рамках вітчизняних закордонних наукових заходів.

**Рекомендації з використання результатів дисертаційного дослідження у клінічній практиці.**

Представлена дисертаційна робота більшою мірою має теоретичне значення, проте отримані дані щодо прогнозування вірогідності зменшення ампліфікації пульсового тиску, а також обґрунтована доцільність визначення швидкості поширення пульсової хвилі у жінок віком менше 60 років дозволяють рекомендувати оцінку цих показників в умовах клінічної практики, що сприятиме поліпшенню діагностики, а саме стратифікації серцево-судинного ризику у хворих на АГ.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

Принципових зауважень до дисертаційної роботи, автореферату та праць здобувачки не має. Водночас, у тексті роботи є дрібні орфографічні та стилістичні помилки. Крім того, в частині таблиць вказано, що дані представлені у вигляді  $M \pm SD$ , в інших – таке посилання відсутнє. Крім того, деякі таблиці не відформатовані за розмірами сторінки. На представлених малюнках назви

показників наведені у вигляді скорочень, а в примітках не надано їх розшифровки, що певною мірою ускладнює розуміння малюнків. Проте зазначені недоліки стосуються більше технічних вимог до оформлення тексту дисертації.

В цілому представлена дисертаційна робота справляє позитивне враження за рахунок утримання балансу між теоретичною та практичною спрямованістю та завдяки якісному методологічному рівню її виконання. В результаті ознайомлення з дисертацією стає очевидним висока кваліфікація її авторки щодо різних аспектів вивченої проблеми.

**Для дискусії під час офіційного захисту дисертанту пропонуються наступні запитання:**

1. Чим, на Вашу думку, можуть бути зумовлені гірші показники ампліфікації пульсового тиску та індексу аугментації у жінок у порівнянні з чоловіками?

2. За результатами Вашого дослідження наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка асоціюється зі збільшенням каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі. На Вашу думку цей зв'язок носить прямий чи опосередкований характер?

3. Про свідчать виявлені Вами особливості показників пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у хворих на АГ та СН із фракцією викиду лівого шлуночка в межах «сірої зони»?

**Висновок.** Актуальність теми, достатній обсяг та сучасна методологія дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, а також відповідність оформлення роботи існуючим вимогам дозволяють зробити висновок, що дисертаційна робота Шишкіної Наталії Вячеславівни «Зміни показників пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у різних категорій хворих з артеріальною гіпертензією» є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові наукові дані. Представлена робота пропонує шляхи вдосконалення оцінки серцево-судинного ризику на основі оцінки показників пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії з урахуванням



статті, наявності метаболічного синдрому, порушення діастолічної функції лівого шлуночка та серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

За обсягом, методичним рівнем проведеного дослідження, теоретичною та практичною цінністю, об'єктивністю й обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих працях дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року до кандидатських дисертацій, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент,

старший науковий співробітник

відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний

науковий центр «Інститут кардіології імені

академіка М.Д. Стражеска» НАМН України,

доктор медичних наук



Міщенко Л.А.

