

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючої відділом клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» Єни Лариси Михайлівни 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. Синдром обструктивного апное сну (СОАС) все більше привертає увагу дослідників в зв'язку з рядом обставин. По-перше, цей патологічний стан, для якого притаманні епізоди зупинки дихання зі значущим зниженням кисневого насичення крові, порушеннями сну, підйомами артеріального тиску (АТ), широко представлена (2-4 %) в популяції, його частота у кардіальних хворих коливається від 30 % при неускладненій артеріальній гіпертензії (АГ) до 40–90 % в осіб з гострими цереброваскулярними подіями в анамнезі. По-друге, захворюваність на цей синдром демонструє сталу тенденцію до зростання в зв'язку з прогресуючим постарінням населення та світовою пандемією ожиріння. І, нарешті, СОАС є фактором ризику розвитку серцево-судинних подій, передчасної смерті, його наявність призводить до порушення когнітивних функцій та погіршення якості життя.

Слід констатувати, що дотепер відсутні дані щодо поширеності СОАС серед населення України, його частоти серед кардіальних хворих, і, насамперед, найбільшої у кількісному відношенні популяції гіпертензивних осіб.

Окрім вивчення питань патогенезу цього синдрому, поєднання з різними видами кардіальної та некардіальної патології, вкрай важливого значення набуває розробка простого, фінансового необтяжливого алгоритму його скринінгу, вичленення хворих для подальшого поглибленого дослідження і імплементації патогенетичних методів лікування.

Вищенаведене засвідчує своєчасність та важливість дисертаційної роботи Крушинської Н.А. Її актуальність в площині поглиблення патогенетичних уявлень щодо ролі СОАС в погіршенні клінічного перебігу АГ, резистентності до лікування визначається встановленням зв'язків між виразністю уражень органів-мішеней (серця, магістральних артерій, нирок), кардіо-метаболічних факторів ризику, і наявністю СОАС та його важкістю. Важливість для практичної охорони здоров'я визначається даними щодо високої частоти СОАС у хворих з АГ, встановлення високої ефективності лікування з апаратним відтворенням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (так звана CPAP-терапія) в плані подолання резистентності до медикаментозного лікування, позитивного впливу на

пружно-еластичні властивості судин еластичного типу, функціональний стан нирок, розробки алгоритму скринінгу та подальшого обстеження хворих із СОАС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена до захисту дисертація являє собою фрагмент двох науково-дослідницьких робіт «Вивчити вплив різних комбінацій антигіпертензивних препаратів на центральній АТ та пружно-еластичні властивості артерій у хворих на есенціальну та ренопаренхіматозну артеріальну гіпертензію» (№ держреєстрації 0113U000239) та «Розробити індивідуальні підходи до медикаментозного та апаратного лікування хворих з артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості» (№ держреєстрації 0116U000057), які виконувались у відділі симптоматичних гіпертензій в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук. Крушинська Н.А є співвиконавцем вищезазначених науково-дослідницьких робіт.

Наукова новизна отриманих даних. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у визначенні механізмів, патогенетично пов'язаних з наявністю СОАС та його важкістю, в формуванні клінічного перебігу АГ, резистентності до лікування, ураженням органів-мішеней і встановленням ефективності специфічного для СОАС лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Вперше в Україні визначено вкрай високу частоту реєстрації СОАС у пацієнтів з АГ – 61,7 % в разі медикаментозно-контрольованої АГ та 90,8 % - в разі резистентної АГ. Ці вражаючі цифри вказують на необхідність подальших досліджень та імплементації результатів щодо діагностики та лікування СОАС.

Вперше доведено, що поряд з асоціацією СОАС зі зростанням кількості та важкості кардіо-метаболічних факторів ризику, притаманні цьому синдрому епізоди зниження сатурації крові киснем виступають значущим чинником зростання артеріальної жорсткості і пов'язаного з ним підвищенням рівня АТ в аорті. В умовах резистентної АГ, при якій, за даними автора, зростає не тільки частота СОАС, але і його важкість, погіршення кисневого забезпечення організму за умов епізодів апное-гіпопное реалізує свій негативний вплив на зростання жорсткості аорти через додаткове підвищення АТ, формування резистентності до лікування. Встановлено, що наявність СОАС поєднується зі зниженням функціонального стану нирок у хворих з АГ, і це також в значній мірі пов'язано з погіршенням пружно-еластичних характеристик артерій еластичного типу.

Каменем спотикання ефективного контролю підвищеного АТ є прихильність до лікування. Встановлено фактори прихильності до лікування постійним позитивним тиском

повітря в дихальних шляхах - підвищена маса тіла, з одного боку, та тяжкість СОАС (індекс десатурацій та тривалість хропіння).

Вперше доведено, що приєднання лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах до тривалої стандартної антигіпертензивної забезпечує не тільки додаткове зниження брахіального АТ і досягнення його цільового рівня, а й сприяє зниженню АТ в аорті за рахунок виразного покращення пружньо-еластичних властивостей аорти. В той же час, за умов СОАС легкого ступеня, яким лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах не показане, має місце формування резистентності до лікування, зростання жорсткості аорти.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлена вкрай висока частота СОАС у пацієнтів з АГ (61,7 % в загальній вибірці та 90,8 % у хворих з резистентною АГ) засвідчує необхідність скринінгу цього патологічного стану в популяції хворих з АГ. На підставі отриманих результатів автором обґрунтовані і сформульовані практичні рекомендації щодо широкого впровадження опитувальників сонливості Епворта для виявлення осіб з порушеннями сну та наявністю денної сонливості як достатньо інформативного та фінансово необтяжливого методу. Автором доведено, що за умов вкрай низької доступності полісомнографічних досліджень, раціональним є використання з метою виявлення СОАС та оцінки ступеню його тяжкості портативних моніторів. Автором визначена групи пацієнтам, які в першу чергу підлягають обстеженню на виявлення СОАС та проведення за умов середнього та важкого ступеня СОАС лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах.

Таким чином, дисертаційна робота Крушинської Н.А. має безсумнівну наукову новизну та значення для практичної медицини.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати дослідження базуються на обстеженні та довгостроковому (10 місяців) спостереженні за репрезентативною групою пацієнтів: згідно критеріям включено 185 хворих із АГ, з яких 148 хворих із діагностованим СОАС та 37 пацієнтів з АГ без наявності синдрому порушень дихання під час сну, які склали контрольну групу. Верифікація діагнозу АГ та призначення антигіпертензивних препаратів здійснювались відповідно до чинної Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України. Дизайн одномоментного дослідження та тривалого 10-місячного спостереження за результатами лікування в залежності від додаткового призначення лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах відповідає меті та завданням дисертації.

Для реалізації поставлених задач були застосовані сучасні і високоінформативні методи дослідження. Інструментальні дослідження включали: офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ, сомнологічне дослідження, апіанацийну тонометрію, вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі на відрізьку сонна-стегнова артерія (ШПХе) та сонна-радіальна артерія (ШПХм), ехокардіографію (ЕхоКГ), біохімічні дослідження - визначення концентрації в сироватці крові глюкози, ліпідів, сечової кислоти, креатиніну з послідуьчим обчисленням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), анкетування – реалізація опитувальника сонливості Епворта. Таким чином, рецензовану роботу характеризують сучасний методичний рівень і достатня для вирішення поставлених задач кількість пацієнтів. Обробку даних виконано з використанням прикладних програм системи IBM SPSS Statistics 21, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обгрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Аналіз змісту, обгрунтованості, структури та обсягу дисертації та автореферату дозволяє констатувати, що вони повністю відповідають вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. Виконана робота відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11». Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. За обсягом повний текст дисертації сягає 195 сторінок, робота в достатній мірі ілюстрована 52 таблицями, 4 рисунками. Робота побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, 3-ох глав результатів власних досліджень, в тому числі глави клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, трьох глав результатів згідно завданням дослідження, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендації та списку використаних літературних джерел. Останній містить 250 найменувань, з яких 1 кирилицею та 249 латиницею.

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

В огляді літератури, що базується на аналітичному осмисленні наукових робіт, які представлені майже на 100 % закордонними працями, висвітлюються питання щодо

поширеності СОАС, його частоти при окремих захворюваннях серцево-судинної системи, патогенетичних механізмів, через які реалізуються негативні впливи порушень дихання під час сну на довгострокові механізми регуляції артеріального тиску, значення СОАС як незалежного предиктора смерті та серцево-судинних подій. Детально аналізуються підгрунтя, виконання та ефективність лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах для подолання СОАС, його впливи в аспекті покращення морфо-функціонального стану органів-мішеней.

В розділі „Матеріали і методи дослідження” представлені клінічна характеристика обстежених хворих, дизайн дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, розподіл на групи. Детально описані реалізовані методи дослідження, в тому числі статистичні.

В третьому розділі надаються дані щодо порівняльного дослідження груп хворих з АГ без та з діагностованим СОАС. Встановлено, що хворі з порушеннями дихання під час нічного сну характеризуються більшою масою тіла, більш високими рівнями АТ в денні і в нічні години за результатами добового моніторингу АТ, більшою масою міокарда лівого шлуночка, вищими значеннями рівня глюкози та сечової кислоти в сироватці крові. Виявлені кореляції між індексом апное-гіпопное, з одного боку, та показниками рівнів АТ, масою міокарда в обох групах свідчать про те, що порушення дихання під час сну, навіть незначущі для верифікації СОАС, тим не менш асоціюються з гіршою контрольованістю АГ, більшим ураженням серця як органу-мішені. Це положення кореспондує з даними, що засвідчують погіршення функціонального стану магістральних артерій еластичного типу в разі СОАС - ШПХе була у них прискорена майже на 12 % і знаходилась в межах патологічних значень. Більша жорсткість еластичних судин у хворих з СОАС обумовлює констатуємо у них підвищення АТ в аорті при співставних значеннях офісного АТ. Зростання тяжкості СОАС поєднувалось з підвищенням жорсткості аорти і ростом центрального АТ, з більшим ступенем гіпертрофії лівого шлуночка.

Також представлені результати вивчення функціонального стану нирок у хворих з АГ, обтяженої СОАС. ШКФ в разі СОАС було вірогідно нижчою - на 7.3 мл/хв./1.73м². Якщо у контрольній групі більш ніж у половини пацієнтів ШКФ знаходилась в межах нормальних значень, та майже у всіх хворих зі СОАС вона була нижчою за 90 мл/хв./1.73м². Разом з тим, не встановлено розбіжностей в рівні ШКФ в залежності від ступеню тяжкості дихальних порушень. Вік та індекс аугментації, як показник системної жорсткості артеріальної системи, на противагу ШПХе, що характеризує регіональну, аортальну жорсткість, виступали факторами погіршення функціонального стану нирок.

В четвертому розділі висвітлені результати дослідження показників пружно-в'язких властивостей артерій у хворих з резистентною АГ, наведені дані щодо вкрай високої частоти (90.8 %) СОАС у цієї категорії хворих. Вік, ступінь підвищення брахіального і центрального АТ виступали факторами, пов'язаними з прискоренням ШПХе. Автором при цьому не було встановлено скільки-небудь значущої кореляції між показниками сомнографічного дослідження (індекс апное-гіпноное, середня сатурація крові киснем) при резистентній АГ на відміну від контрольованої АГ. Разом з тим, наявність СОАС, його ступінь за показниками сомнограми виступали факторами резистентності до антигіпертензивної терапії (бажано було дати їй визначення). Також було встановлено позитивну кореляцію між резистентністю до терапії та показниками жорсткості артерій еластичного та м'язового типу, індексом аргументації, рівнем центрального АТ. В підрозділі 4.5 аналізуються результати 10-місячного спостереження за умов стабільної антигіпертензивної терапії. Логічним було б цей підрозділ перенести до розділу 5.

В розділі 5 обговорюються результати проспективних досліджень щодо ефектів суто антигіпертензивної терапії та її поєднання з лікуванням постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах у хворих з АГ та СОАС. Серед сукупності факторів, які були пов'язані з прихильністю до лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах (молодший вік, чоловіча стать, надлишкова маса тіла, ШКХ, глюкоза та тригліцериди крові, сомнологічні показники, показники контурного аналізу пульсової хвилі) автор виділяє ті, що демонстрували незалежну пряму кореляцію з прихильністю до апаратного лікування - маса тіла та тяжкість СОАС (за індексом десатурацій та хропіння). Лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах виявилось високо ефективним з точки зору впливу на показники сомнологічного дослідження - індекс апное-гіпноное зменшився на 95 %, індекс десатурації - на 88 %, рівень мінімальної сатурації крові киснем підвищився з 65 % до 86 %. Така позитивна динаміка за умов сталої антигіпертензивної терапії супроводжувалась вірогідним зниженням брахіального і центрального АТ, уповільненням ШПХе, сприятливими змінами з боку показників контурного аналізу пульсової хвилі. Схожа динаміка, але кількісно менш виражена, спостерігалась за умови тривалої антигіпертензивної терапії без додаткового включення апаратного лікування - вірогідні зрушення відбулись виключно з боку систолічного АТ та ШПХе. Протилежна динаміка - прискорення пульсової хвилі в аорті - відбувалось у іншій категорії хворих - з СОАС легкого ступеня. Це можна пов'язати з відсутністю позитивних зрушень з боку систолічного АТ: більш ніж половина пацієнтів цієї груп мали значення, що перевищували цільові рівні АТ.

В розділі „Обговорення результатів роботи” проведено підсумок отриманих результатів дослідження, які піддаються аналітичному переосмисленню в співставленні з даними наукової літератури. Висновки і практичні рекомендації побудовані на одержаних дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, цілком відображують дані основних розділів власних досліджень і відповідають меті і задачам дослідження.

Отже, дисертація Крушинської Н.А. є завершеною самостійною роботою. Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи. Матеріали дисертації в повній мірі представлені у 10 наукових роботах. 4-и статі надруковані у наукових виданнях, що входять в перелік фахових видань України, публікації в яких зараховуються до основних відповідно темі дисертації, 2-і роботи - в виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз. Автором опубліковано 4-ро тез доповідей на національних конгресах кардіологів та науково-практичних конференціях.

Недоліки, зауваження і побажання. При рецензуванні дисертації не виявлено недоліків цієї роботи, які б могли вплинути на результати дослідження, і не виникло принципових зауважень до її змісту та структури. Слід зауважити окремі граматичні та стилістичні помилки. Не слід ще раз надавати повну назву та абревіатуру в тексті, якщо вони зазначені в переліку скорочень. Не слід повторювати цифри в тексті, якщо вони наведені в таблицях. Метод апіанаційної тонометрії, вже достатньо широко використовуваний в Україні, бажано було б описати у більш стислій формі. Як побажання і, враховуючи, що автор проводив дослідження із залучення опитувальника сонливості Епворта, важливим було б розробити простий і чіткий алгоритм, кому слід призначати спеціальні сомнологічні дослідження.

До дисертанта виникли запитання:

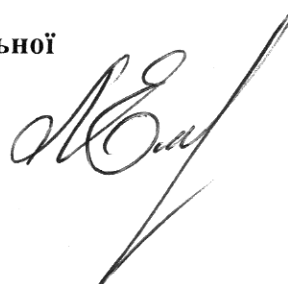
1. Як Ви можете пояснити такий значно менший відсоток пацієнтів із СОАС при АГ III ст. в порівнянні з АГ II ст., адже відомо, що частота цього синдрому може сягати майже 90 % у хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу ?
2. В чому ви вбачаєте відсутність вірогідних зв'язків між показниками сомнологічних досліджень і пружньо-в'язких властивостей артерій при резистентній АГ на відміну від медикаментозно контрольованої АГ?

Висновок. Дисертація Крушинської Ніни Анатоліївни «Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну, можливості корекції», яка виконана в відділі симптоматичних гіпертензій ДУ «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України та подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, являє собою самостійну, завершену наукову розробку, в якій отримані нові обґрунтовані результати, що роблять вагомий внесок в вирішення нагальної задачі кардіології – покращення результатів антигіпертензивної терапії хворих на гіпертонічну хворобу за рахунок включення лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на основі встановлення значущості порушень дихань під час нічного сну в формуванні резистентності до медикаментозного лікування, зростання системної артеріальної та аортальної жорсткості, погіршення функції нирок та встановлення позитивного впливу лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах на контроль підвищеного артеріального тиску, пружньо-еластичні характеристики артеріальної системи, центральну гемодинаміку при довготривалому спостереженні.

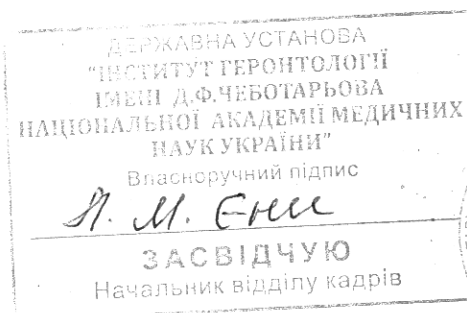
Таким чином, представлена робота за усіма параметрами відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, відповідає спеціальності «кардіологія», а здобувач Крушинська Н.А. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,

завідуюча відділом клінічної та
епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут
геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної
Академії медичних Наук України»
доктор медичних наук, професор



Л.М. Єна



В.М. Триходько