

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професора Коваля Сергія Миколайовича на дисертаційну роботу Сербенюк Катерини Ігорівни «Функціональний стан нирок і прогностичні маркери його динаміки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11-кардіологія

Актуальність обраної теми

Напрямок представленого наукового дослідження є актуальним з огляду на те, що артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим захворюванням в світі, а підвищений артеріальний тиск (АТ) – доведеним фактором ризику значної кількості серцево-судинних захворювань (ССЗ) та передчасної смерті. Неконтрольована АГ є провідним фактором ризику захворюваності та смерті від патології серцево-судинної системи. Частота РАГ в загальній популяції складає біля 10%, її поширеність протягом останніх 25 років зросла майже вдвічі. Одним із визначальних прогностичних факторів за умов АГ є ушкодження нирок. Наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) є самостійним потужним чинником розвитку ССЗ (інфаркт міокарда, мозковий інсульт та ін.), серцево-судинної та загальної смерті. За хронічної хвороби нирок (ХХН) РАГ зустрічається на 40 % частіше, проте сама РАГ може бути причиною ураження нирок, особливо за наявності ЦД. Одним із чинників РАГ є відтермінування початку антигіпертензивної терапії та тривало існуючий високий рівень АТ, який призводить до структурного ремоделювання судинної стінки, прогресуючого ураження серця і нирок. В Україні за результатами останнього епідеміологічного дослідження STEPS

(2020 р.) рівень ефективного контролю АТ становить лише 14%, тому проблема РАГ є вельми актуальну.

Крім того, на ефективність лікування пацієнтів з РАГ впливає вибір медикаментозних засобів, який повинен враховувати функціональний стан серцево-судинної системи та нирок, наявність супутнього ЦД, метаболічних порушень, взаємодію препаратів, які застосовуються. Функціональний стан нирок є одним із факторів, який обмежує можливості терапевтичного впливу, як з огляду на характер перебігу АГ, так і з позиції вибору антигіпертензивних препаратів з урахуванням переносимості терапії щодо динаміки ШКФ та сироваткового рівня каліємії та урикемії.

Враховуючи сучасний стан вивчення проблеми ураження нирок у пацієнтів з істиною РАГ, не достатньо вивченим залишаються питання поширеності ХХН поміж пацієнтів з РАГ і можливостей сповільнення прогресування ниркового ураження за умов ефективного лікування РАГ. Визначення прозапальних, гуморальних і метаболічних факторів, пов'язаних з перебігом РАГ, прогресуванням ураження або покращанням функціонального стану органів - мішеней, зокрема, нирок, особливо при тривалому спостереженні за пацієнтами на тлі контролюваного диференційованого лікування є важливим етапом розробки нових та удосконалення існуючих підходів до лікування хворих на РАГ. У цьому контексті дисертаційна робота Сербенюк К.І., набуває особливої актуальності і підтверджує своєчасність дослідження проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України в рамках 2-х наукових тем: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу зложікісної та

тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка нових та уdosконалення існуючих технологій» (№ держреєстрації 0116U000056), «Прогностичні маркери перебігу резистентної артеріальної гіпертензії розроблені на основі даних тривалого спостереження» (№ держреєстрації 019U001079), в якій співвиконавцем була здобувач.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Дисертаційна робота виконана шляхом комплексної оцінки загально клінічних, спеціальних лабораторних та інструментальних обстежень 117 пацієнта з істиною РАГ та 114 пацієнта з КАГ, що склали контрольну групу. Достатній клінічний матеріал дослідження, застосовані принципи розподілу на групи, лабораторні (біохімічні, імуноферментні) та інструментальні дослідження в сукупності з використаними методами математичної та статистичної обробки отриманих даних, дозволяють оцінити сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації даної дисертаційної роботи як повністю обґрунтовані.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження

За результатами дослідження вперше визначено предиктори покращення функції нирок у пацієнтів з РАГ і ХХН на фоні суттєвого зниження АТ та утримання антигіпертензивного ефекту протягом 3-х років. Цими предикторами є вихідний вміст в крові ІЛ-6 < 1,3 пг/мл та калію > 4,3 ммол/л. Було також продемонстровано значущу асоціацію між зростанням добового індексу САТ і ДАТ під впливом антигіпертензивного лікування та покращенням і стабілізацією функції нирок у пацієнтів з РАГ. Натомість виявлено, що погіршання функції нирок було пов'язане зі значно меншим

зниженням САТ і ДАТ в нічний період, відповідно в 1,9 і в 1,7 разів, ніж у пацієнтів з її покращанням.

Вперше встановлено, що ступінь активації системного запалення в пацієнтів з РАГ асоційована з важкістю ниркового ураження -вищий рівень СРП і прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП-а спостерігається при ХХН III ст. зі зростанням показників від ХХН IIIА до ХХН IIIБ стадії.

Практичне значення результатів дослідження

Практична складова отриманих результатів дослідження демонструє доцільність використання добового амбулаторного моніторування АТ у пацієнтів з істиною РАГ не тільки на етапі діагностики, а й для оцінки ефективності лікування. Така рекомендація ґрунтується на отриманих даних щодо важливості досягнення контролю середньонічного АТ з точки зору нефропroteкції. Крім того, оцінка показників амбулаторного АТ в пацієнтів з РАГ на фоні терапії є доцільною зважаючи на високий відсоток пацієнтів з феноменом маскованої неконтрольованої АГ.

Автором обґрунтовано доцільність додаткової оцінки ШКФ за цистатином С та альбумінурії з метою більш точної оцінки функціонального стану нирок та його моніторингу в процесі лікування пацієнтів з РАГ.

Запропоноване використання фіксованої комбінації блокатору РААС/тіазидного (тіазидоподібного) діуретика/блокатору кальцієвих каналів у пацієнтів з підозрою на РАГ є простим та доступним першим кроком для діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії.

Зміст дисертаційної роботи та її завершеність

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 198 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів,

висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація проілюстрована 44 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел складається з 301 джерел, зокрема 83 – кирилицею і 218 – латиницею.

У вступі актуалізовано проблему діагностики істиної РАГ та ефективності лікування пацієнтів з РАГ, сформульовано мету та завдання дослідження, представлено наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів. Вказано особистий внесок здобувача, перелік наукових конференцій, де були представлені результати дисертаційної роботи, кількість публікацій.

У розділі огляд літератури детально висвітлено результати актуальних досліджень в галузі РАГ та ХХН, які вивчали питання діагностичної значимості показників функціонального стану нирок, прозапальних та метаболічних показників у пацієнтів з РАГ протягом тривалого спостереження. Проведений аналіз літературних джерел дозволив встановити остаточно не невивчені питання та окреслити актуальність дослідження.

В розділі «Матеріал та методи дослідження» надано детальну клінічну характеристику пацієнтів з РАГ, включених в дослідження, та пацієнтів з КАГ (результати їх досліджень були використані для порівняльного аналізу); наведено критерії постановки діагнозу РАГ, ХХН; критерії включення та не включення в дослідження; описано застосовані методи клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень; використані методи математичної та статистичної обробки отриманих результатів обстежень.

Третій розділ «Клінічна характеристика та особливості циркадного ритму АТ в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією» складається з двох підрозділів. В ньому представлені результати характеристик клінічного профілю пацієнтів із РАГ та КАГ, порівняльний аналіз анамнестичних і антропометричних даних, який дозволив встановити, що

пацієнти з РАГ, в порівнянні з групою КАГ, були старші, маливищі показники ІМТ та ОТ (чоловіки) та характеризувались більшою частотою серцево-судинних ускладнень та супутнього ЦД 2-го типу. Аналіз показників офісного АТ та АМАТ показав, що в пацієнтів з істиною РАГ мала місце більш важка АГ про що свідчить як вища частота ускладнень, так і вищий рівень офісного і амбулаторного систолічного і пульсового АТ, варіабельності АТ та високий відсоток порушень добового ритму у вигляді нічної гіпертензії. Встановлено, що високий рівень ПАТ в групі РАГ реєструється переважно за рахунок пацієнтів з ЦД, а високий відсоток нічної гіпертензії – за рахунок пацієнтів з ХХН, у яких цей тип порушення добового ритму зустрічається в 9,4% випадків.

Четвертий розділ «Структурно-функціональний стан нирок та особливості прозапальних, метаболічних і гуморальних показників в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», який складається з двох підрозділів, присвячений вивченю структурно-функціонального стану нирок і особливостей прозапальних, метаболічних і гуморальних показників в пацієнтів з РАГ в залежності від наявності ХХН. Результати аналізу свідчать про те, що пацієнти з РАГ, навіть за відсутності ХХН, в порівнянні з групою КАГ мали нижчу ШКФ, розраховану на основі цистатину С, та більшу альбумінурію. За даними УЗД нирок та допплерографії ниркових артерій в пацієнтів з ХХН відмічались менші розміри нирок і вищий показник НРІ в порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією нирок. Також в даному розділі вивчались особливості прозапальних, метаболічних та гуморальних показників в пацієнтів з РАГ і ХХН.

Було виявлено, що в пацієнтів з РАГ має місце більш виражена активація системного запалення, ніж у пацієнтів з КАГ, про що свідчить вищий сироватковий рівень високочутливого СРП та прозапальних цитокінів (ІЛ-6

та ФНП- α). При цьому, зростання активності системного запалення в пацієнтів з РАГ і ХХН відбувається по мірі зростання стадії ХХН.

Активність показників, які відображають стан РААС і САС, була зіставною в пацієнтів з РАГ з та без ХХН. Виключення становив лише рівень активного реніну, вміст якого буввищим за наявності ХХН за рахунок пацієнтів з III ст. ХХН. В пацієнтів з РАГ без ЦД концентрація альдостерону плазми та показник АРС були вищими, ніж в пацієнтів з супутнім ЦД. Крім того, в пацієнтів з РАГ за відсутності ЦД та ХХН вищою була також величина ЕМС.

Дослідження, представлені в розділі 5 «Динаміка функції нирок в пацієнтів з РАГ протягом тривалого спостереження», який складається з чотирьох підрозділів, демонструють, що в пацієнтів з РАГ багатокомпонентна антигіпертензивна терапія протягом трирічного періоду сприяла суттєвому зниженню систолічного і діастолічного АТ: відповідно офісного на 17,9 та 11,7 %, середньодобового – на 16,8 і 15,4 % ($P < 0,001$ в усіх випадках). Цільового офісного АТ вдалось досягти у 56,4 %, а офісного й амбулаторного – у 46,2 % пацієнтів з РАГ. Наявність ХХН є зумовлює збереження резистентності до багатокомпонентної терапії: в цій групі відсоток досягнення цільового офісного і амбулаторного АТ був нижчим, ніж в загальній групі РАГ – 44,4 та 35,2 % відповідно; та суттєво меншим, ніж в пацієнтів без ХХН – 66,7 та 55,5 % відповідно. В пацієнтів з РАГ без супутнього ЦД, незалежно від вихідної ШКФ, було досягнуто стабілізації функціонального стану нирок на тлі ефективної антигіпертензивної терапії. Натомість у пацієнтів з РАГ і супутнім діабетом без вихідної ХХН, незважаючи на значне покращення контролю АТ, функція нирок погіршилась – протягом спостереження ШКФ знизилась на 8,4 мл/хв./1,73 m^2 , що супроводжувалось зростанням альбумінурії в 2,2 рази.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» у стислій формі містить основні положення всіх розділів дисертаційної роботи та аналіз отриманих результатів власних досліджень у співставленні з наявними на сьогодні даними літератури.

На підставі ґрунтовного аналізу отриманих результатів дисертаційного дослідження були сформульовані чіткі та конкретні висновки та розроблені практичні рекомендації, що загалом засвідчують вагоме науково-практичне значення виконаної роботи.

Дисертація та автореферат виконані згідно вимог «Порядку присудження наукових ступенів» постанови кабінету міністрів України та відповідає спеціальності «14.01.11-кардіологія». Автореферат відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи в опублікованих наукових працях

Основні результати дисертаційної роботи та наукові положення, що виносяться на захист широко представлені в опублікованих статтях та тезах наукових доповідей. Загалом за матеріалами дисертації було опубліковано 16 наукових праць. Поміж них 8 статей, з яких у наукових фахових виданнях України 5, в зарубіжних- 1. З цього загалу 2 статті в журналах, які включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science. Крім того опубліковано 8 тез доповідей в матеріалах конгресів і з'їздів, 5 з яких у міжнародних збірниках; і 2 патенти України.

Недоліки щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи, автореферату

Принципових зауважень до дисертації немає. Але треба відмітити, що бажано було б надати детальну характеристику ефективності використаних

схем багатокомпонентної антигіпертензивної терапії хворих на резистентну АГ, як без ЦД, так і з ЦД.

В той же час, вказане зауваження в цілому не знижує наукову та практичну значимість даної дисертаційної роботи.

Питання, які виносяться для дискусії:

1. Які варіанти 4-х та 5-ти компонентної антигіпертензивної терапії були, за Вашими даними, найбільш ефективними в плані досягнення цільових рівнів АТ у хворих на резистентну АГ за відсутності та за наявності ЦД?
2. Які варіанти 4-х та 5-ти компонентної антигіпертензивної терапії були, за Вашими даними, найбільш ефективними в плані покращення функціонального стану нирок у хворих на резистентну АГ за відсутності та за наявності ЦД?

Висновок

Дисертація Сербенюк Катерини Ігорівни «Функціональний стан нирок і прогностичні маркери його динаміки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», яка виконана базі відділу гіпертонічної хвороби Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» та подана до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11-кардіологія» є завершеною самостійною науковою працею, за результатами якої надається теоретичне обґрунтування і нове рішення наукової задачі щодо поліпшення лікування пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією за рахунок встановлення факторів, які визначають динаміку функції нирок, на основі комплексної оцінки метаболічних, прозапальних та нейрогуморальних показників за даними тривалого спостереження.

Отже, за своєю актуальністю, практичною та науковою новизною, обґрунтованість висновків та практичних рекомендацій, представлена дисертаційна робота Сербенюк К.І. «Функціональний стан нирок і прогностичні маркери його динаміки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», відповідає вимогам «Порядок присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а дисертантка Сербенюк К.І. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11-кардіологія».

Офіційний опонент

завідувач відділу артеріальної гіпертензії

та профілактики її ускладнень

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої

Національної академії медичних наук України»,

д-р мед. наук, професор

Коваль С. М.

