

ВІДГУК

**офіційного опонента завідувача кафедри внутрішньої медицини № 4
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України,
доктора медичних наук, професора Лизогуба Віктора Григоровича 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

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим захворюванням серцево-судинної системи, важливим чинником розвитку інших серцево-судинних захворювань та передчасної смерті. Особливо високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень мають пацієнти з резистентним перебігом захворювання. За даними багатьох досліджень, зокрема дослідження ALLHAT, резистентний перебіг АГ (РАГ) асоціювався з підвищеним ризиком розвитку ішемічних уражень серця, мозку, серцевої недостатності, термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), смерті від усіх причин. Розповсюженість РАГ серед пацієнтів з АГ за даними різних джерел коливається від 5 до 30 %. Частіше РАГ виявляють у пацієнтів старших за віком, з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), синдромом обструктивного апноє сну, ХХН. Нирки є одним з основних органів-мішеней АГ, а підвищений артеріальний тиск (АТ) – потужним фактором ризику їх ураження і другою, після ЦД, причиною розвитку ХХН. В свою чергу, наявність ХХН сприяє розвитку та прогресуванню РАГ. Їх взаємодія обумовлена тривалим перевантаженням натрієм та рідиною, підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, ендотеліальною дисфункцією, активізацією атеросклеротичного процесу тощо. Як свідчать результати дослідження

здоров'я населення США, ураження нирок у пацієнтів з РАГ виявили вдвічі частіше, ніж при контролюваній АГ, відповідно у 33,7 % і 16,5 %. А 40,4 % пацієнтів з ХХН, за даними дослідження CRIC, мали РАГ.

Досягнення ефективного контролю АТ є пріоритетною метою лікування пацієнтів з АГ, що обумовлено доведеним його позитивним впливом на прогноз пацієнтів. Розробка цього напрямку є предметом чисельних досліджень, проте враховуючи досить значну розповсюдженість РАГ і все ще негативний прогноз таких пацієнтів, потребує подальшого вивчення.

Саме тому, дисертаційна робота Сербенюк К.І., метою якої було підвищення ефективності лікування пацієнтів з РАГ на підставі визначення предикторів покращання та стабілізації функціонального стану нирок за даними тривалого спостереження, є важливою та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота виконана на базі відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України та є фрагментом планової наукової роботи відділу за 2-ма темами: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу зложісної та тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка нових та удосконалення існуючих технологій» (№ держреєстрації 0116U000056), «Прогностичні маркери перебігу резистентної артеріальної гіпертензії розроблені на основі даних тривалого спостереження» (№ держреєстрації 019U001079).

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

Дослідження ґрунтуються на достатній кількості клінічного матеріалу: загалом було включено 231 пацієнта з підозрою на РАГ, серед яких після проведеного обстеження істинна РАГ була виявлена у 117 пацієнтів, у 114 обстежених на тлі трикомпонентної антигіпертензивної терапії вдалось досягти цільових значень АТ. Таким чином, кількість обстежених пацієнтів є

достатньою для вирішення поставлених задач. Використання в проведенні дослідження системного підходу забезпечило можливість комплексного аналізу багатьох факторів. У пацієнтів з істиною РАГ автором проаналізовано стан нирок, особливості добового ритму АТ, метаболічних, гуморальних і прозапальних факторів на початку та в динаміці спостереження. Застосовані для аналізу сучасні методи статистичної обробки отриманих результатів в сукупності з коректною методологією дослідження дозволяють розглядати наукові положення, висновки і практичні рекомендації як цілком обґрунтовані.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження

На підставі результатів дослідження автором виявлено можливість сповільнення темпів прогресування ХХН і збереження функції нирок у пацієнтів з РАГ на тлі ефективної антигіпертензивної терапії за умови меншого вихідного вмісту в крові активного реніну та ІЛ-6. Крім того, встановлено зв'язок між зростанням добового індексу САИ на 28,8 % і ДАТ на 22,4 % і покращанням функції нирок і меншим зниженням САТ і ДАТ в нічний період.

Практичне значення результатів дослідження

В дослідженні обґрунтовано доцільність застосування добового амбулаторного моніторування АТ у пацієнтів з РАГ для контролю ефективності терапії, що, зважаючи на значний відсоток пацієнтів з маскованою АГ (до 13-24 % в популяції), є важливим. З метою більш точної оцінки функціонального стану нирок та його динаміки запропоновано проводити обчислення ШКФ за цистатином С та визначення альбумінурії.

Для діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з підозрою на РАГ обґрунтовано можливість застосування фіксованої потрійної комбінації: блокатор РААС/тіазидний (тіазидоподібний) діуретик/блокатор кальцієвих каналів.

За результатами проведеного дослідження отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель. Результати дослідження впроваджені в роботу відділення гіпертонічної хвороби Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Зміст дисертаційної роботи та її завершеність

Дисертаційна робота побудована згідно класичного принципу, викладена українською мовою на 198 сторінках машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація містить 44 таблиці та 7 рисунків. Список використаних джерел складається з 301 джерел, зокрема 83 – кирилицею і 218 – латиницею. Структура дисертації є чіткою та логічною.

У вступі обґрунтовано вибір теми, її актуальність, чітко визначено мету та завдання дослідження, його наукову новизну, окреслено теоретичну та практичну цінність результатів, сформульовано висновки про апробацію і впровадження результатів дослідження в практику.

У першому розділі – огляд літератури - проведено аналіз джерел літератури щодо функціонального стану нирок, порушень циркадного ритму АТ, активності системного запалення у пацієнтів з РАГ, в т.ч. з ураженням нирок, висвітлено нефропротекторні ефекти антигіпертензивних препаратів, основні підходи до лікування пацієнтів з РАГ та діагностичну значимість вивчення структурно-функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ, в тому числі при поєднанні з ХХН та ЦД.

В другому розділі дисертантом висвітлено критерії включення та невключення в дослідження, надано клінічну характеристику пацієнтів з ймовірною РАГ, описано дизайн та застосовані дослідження:

загальноклінічне обстеження, включаючи антропометрію; інструментальні (добове амбулаторне моніторування АТ (ДМАТ), УЗД нирок, лабораторні (із визначенням вмісту крові креатиніну, калію, натрію, глюкози, сечової кислоти, фібриногену, альдостерону, реніну, СРП, ІЛ-6, цистатину С та ін., а також мікроальбумінурії) методи. Описана антигіпертензивна терапія, яку призначали пацієнтам протягом періоду спостереження. Використані автором методи дослідження, в тому числі статистичного аналізу, сучасні, інформативні й адекватні меті та задачам дослідження.

В третьому розділі надано порівняльний аналіз анамнестичних і антропометричних даних, особливостей добового профілю АТ пацієнтів з РАГ та з контролюваною АГ (КАГ)., в тому числі з урахуванням наявності ХХН та ЦД. Підтверджено негативний вплив на функціональний стан нирок АГ, зокрема, систолічного (САТ) та пульсового АТ, варіабельності систолічного та діастолічного АТ (ДАТ), швидкості ранко. Найбільш часто недостатнє зниження АТ в період сну зустрічалось серед пацієнтів з ХХН.

Четвертий розділ містить аналіз особливостей структурно-функціонального стану нирок у пацієнтів з контролюваним і резистентним перебігом АГ з урахуванням стадії ХХН. Встановлено, що за вітутності ХХН при первинному обстеженні хворі на РАГ мали нижчий вміст в крові креатиніну, але достовірно вищу альбумінурію та вміст в плазмі цистатину С, ніж пацієнти з КАГ. I дані вказують на більшу інформативність щодо виявлення початкового порушення функції нирок визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за вмістом в крові цистатину С порівняно з її розрахунком на підставі вмісту креатиніну.

Проведений порівняльний аналіз показників прозапального, метаболічного та гуморального статусу пацієнтів з РАГ і ХХН виявив вищу активність системного запалення низької градації у хворих групи РАГ, ніж з

контрольованою АГ, та зростання активності запального процесу паралельно погіршенню функції нирок (від ХХН II ст. до ХХН III Б ст.).

У пацієнтів з РАГ за наявності ХХН порівняно з пацієнтами без ХХН виявлено збільшення рівня активного реніну (АРП) в плазмі крові при зіставній концентрації альдостерону. Причому, АРП збільшувалась відповідно погіршенню функції нирок – збільшенню стадії ХХН, і була максимальна у пацієнтів з ХХН III Б ст.

В 5 розділі представлені результати аналізу динаміки АТ та функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ з нормальнюю функцією нирок та за наявності ХХН. Призначене лікування забезпечило достовірне зниження АТ в усі періоди доби впродовж 36 місяців спостереження в усіх досліджуваних групах. Слід зауважити, що у пацієнтів з ХХН антигіпертензивний ефект лікування настав повільніше, ніж у пацієнтів без ХХН через 3 місяці лікування на тлі вираженого зниження АТ спостерігали її зростання з подальшою стабілізацією впродовж всого періоду спостереження.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проаналізовано отримані результати та проведено співставлення їх з наявними на сьогодні даними літератури.

Отримані результати дисертаційного дослідження лягли в основу сформульованих висновків, які відображають основні дані кожного з розділів роботи, та формують її наукову значимість. Практичні рекомендації, запропоновані авторкою, мають прикладне значення та додають роботі практичної спрямованості. Дисертація та автoreферат написані у відповідності до вимог «Порядку присудження наукових ступенів» постанови кабінету міністрів України та відповідає спеціальності «14.01.11-кардіологія». Автoreферат цілком відображає основні положення наукової дисертаційної праці.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи в опублікованих наукових працях

Результати представленого дослідження, його основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації були належним чином відображені в українських та зарубіжних наукових виданнях. Загалом опубліковано 16 наукових праць у вигляді восьми статей (п'ять в наукових фахових виданнях України – одне з яких включено до наукометричної бази Web of Science, одна в зарубіжному виданні, яке індексується в Scopus); вісім тез наукових доповідей, опублікованих у матеріалах конгресів і конференцій (з них п'ять в збірниках європейського журналу з гіпертензії), а також два патенти України на корисну модель.

Недоліки щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи, автореферату

За результатами рецензування дисертаційної роботи та автореферату не виявлено суттєвих структурних та змістовних недоліків, які б вплинули на практичну та наукову цінність роботи, хоча зустрічаються стилістичні помилки та помилки друку.

Автореферат дисертації повністю відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Питання, які пропонуються для обговорення:

1. Чи були серед пацієнтів з покращенням/стабілізацією функції нирок хворі з вихідним добовим ритмом артеріального тиску за типом «dipper»? Чи змінювався вихідний тип добового ритму АТ в процесі спостереження у пацієнтів з погіршенням функції нирок?
2. Чим, на Вашу думку, обумовлені нижчі значення ДАТ у пацієнтів з РАГ і ХХН, які мали супутній цукровий діабет?
3. Чим може бути обумовлене збільшення вмісту в крові активного реніну у пацієнтів з РАГ і ХХН?

Висновок

Дисертація Сербенюк Катерини Ігорівни «Функціональний стан нирок і прогностичні маркери його динаміки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», яка виконана базі відділу гіпertonічної 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 науковою працею, що розглядає актуальну тему, в якій проведено теоретичне обґрунтування і нове рішення наукової задачі – підвищення ефективності лікування пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією на основі визначення предикторів покращення функціонального стану нирок за даними тривалого спостереження.

За актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, обґрунтованістю 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 її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11 - кардіологія».

Офіційний опонент

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
доктор мед наук, професор

В.Г. Лизогуб

