

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Рудь Оксани Михайлівни
на тему: "Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: факто-
ри ризику, особливості перебігу, оптимізація профілактики та лікування"
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / доктора філософії
у галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина,
14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Актуальність теми дисертації. Нині артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням у світі незалежно від статусу країни чи рівня доходів її громадян. Загальна поширеність есенційної АГ (ЕАГ) сьогодні у дорослих становить близько 30-45% зі стандартизованим показником поширеності у світі 24 та 20% у чоловіків і жінок відповідно. Із віком поширеність АГ зростає і в осіб понад 60 років перевищує 60%. За прогнозами експертів, кількість хворих на АГ зростатиме ще надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб. Доведено, що ризик появи ускладнень, чи смерті у хворих на ЕАГ збільшується відповідно до кількості супутніх чинників ризику. В цьому аспекті увага до можливих предикторів, а також визнаних, чи нових факторів ризику (модифікованих/немодифікованих) ЕАГ, які може використати у своїй практичній діяльності сімейний лікар, терапевт, кардіолог є надзвичайно актуальною, а вибір дисертантукою тематики дослідження повністю обґрунтованим.

Окрім того, на сьогоднішній день, незважаючи на існуючі міжнародні рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань та менеджменту АГ (ESC/ESH 2018, ACC/AHA 2019, ISH 2020), відкритим залишається питання комплаєнсу в лікуванні таких пацієнтів, ефективної первинної профілактики ЕАГ та загалом серцево-судинних захворювань (ССЗ), потребує покращання практична реалізація вторинної профілактики. Також вимагає прискіпливого розгляду і детального вивчення питання ЕАГ у молодих людей (юнаків та юнок 18-24 років та осіб молодого віку 25-44 років), оскільки патологія стрімко помолодшла. А виробляти звички правильного способу життя та їх закріплювати потрібно саме в дитячому, юнацькому і молодому віці, що може стати безцінним вкладом у майбутнє здоров'я кожного.

Все зазначене вище зумовлює вагому соціальну значущість роботи, актуальність обраної теми дисертаційного дослідження, а також визначає її наукове та практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Робота виконувалась як фрагмент двох планових НДР кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика: "Науково-методичний супровід забезпечення стандартизації та персоніфікації лікувально-профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики-сімейного лікаря" (№ державної реєстрації 0115U002156, термін виконання – 2015-2017) та "Науково-методичний супровід забезпечення стандартизації та персоніфікації лікувально-профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики-сімейної медицини" (номер державної реєстрації 0118U4001145, термін виконання 2018-2022рр.). Здобувач була співвиконавцем вище вказаних тем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані дисертантом наукові положення, узагальнення та висновки базуються на достатній кількості спостережень: 74 хворих на ЕАГ I стадії, 1-го ступеня елевації артеріального тиску (АТ) із надмірною масою тіла (42%), чи ожирінням (58%) віком 18-44 роки та 20 практично здорових осіб, що склали контрольну групу, відповідного віку та статевого розподілу.

Використані методики дослідження є такими, що дозволяють вирішити поставлені завдання на сучасному методичному рівні, що дало можливість автору отримати вірогідні результати та зробити обґрунтовані висновки. При виконанні дослідження автором опрацьовано достатню кількість літературних джерел (158 першоджерел: 34 – кирилицею та 124 латиницею). Висновки логічні, випливають з матеріалів дослідження, конкретні, відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації логічно сформульовані, але окремі потребують певної деталізації.

Це дає підстави стверджувати про вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Достовірність результатів дослідження. Достовірність наукових положень захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики. Математичні розрахунки здійснювались із використанням ліцензованого програмного забезпечення, обробка отриманих результатів здійснювалась з використанням кількох ступенів математичних розрахунків варіаційної і непараметричної статистики (для незалежних і залежних вибірок за нормального розподілу) із застосуванням двовибіркового t-критерію Student, визначенням рангових та лінійних кореляцій. У випадку відхилень від нормального закону розподілу показників використано статистичний аналіз Wilcoxon-Mann-Whitney (для незалежних вибірок) і Wilcoxon (для залежних), непараметричну статистику із вказанням медіани та міжквартильного розмаху. Для перевірки репрезентативності основних висновків дослідження по окремих групах спостереження автор встановила рівень точності відтворення на рівні $p<0,05$.

Для оцінки серцево-судинного ризику (CCP) і розробки табличних алгоритмів, а також побудови апроксимаційної моделі розрахунку вмісту лептину, як маркера CCP, автор застосувала багатофакторний лог-регресійний аналіз. Цікавим, на мою думку, є розрахунковий індекс клініко-метаболічної ефективності лікування, який запропонувала автор для оцінки терапевтичних підходів.

Результати виконаного статистичного аналізу подаються в 30 таблицях і 4-х рисунках із зазначенням рівня значимості для кожного дослідженого показника.

Застосовані дисертанткою статистично-аналітичні методи дозволили забезпечити як кількісну, так і якісну валідність результатів, що лягли в основу подальших висновків, практичних рекомендації та основних положень дисертації.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автор вперше в Україні розробила методики оптимізації ведення пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією I стадії, 1-го ступеня із надмірною масою тіла (НМТ), чи ожирінням (ОЖ), низького та помірного ризику. Підставою для цього слугували отримані дисертанткою нові результати з розрахунку CCP за електронною версією шкали HeartScore, особливості психоемоційного стану у даної категорії хворих за

показниками реактивної та особистісної тривожності, рівня депресії та стресостійкості, що засвідчує можливу психоемоційну складову за участі у тч стресових чинників в соматичній реалізації ССР вже на ранніх стадіях формування АГ.

Автор розширила і доповнила наукові дані щодо взаємозв'язку IMT з рівнем адипоцитокіну – лептином, маркером системної запальної відповіді – високочутливим СРП, прозапальним цитокіном – TNF- α , вмістом розчинної молекули судинної адгезії-1 – VCAM-1 та показником ЕЗВД ПА. Вперше розроблено аналітичну модель методом логіт-регресії, яка апроксимує рівень лептину з урахуванням IMT, що стало підставою для побудови номограми, і, таким чином, дає можливість прогнозувати додатковий ССР.

Дисертант вперше розробила схему прихильності до лікування, яка не має аналогів, та оцінку динаміки лікування молодих людей із легким перебігом гіпertonічної хвороби.

Встановлена клінічна ефективність застосованих немедикаментозних методів корекції модифікованих чинників ризику (рівня AT, IMT, ендотеліальної дисфункції, системної запальної відповіді, ТКІМ), а також із застосуванням гомеопатичного рослинного препарату Хомвіотензину (комбінації лікарських рослин: резерпін 0,032 мг, раувольфія 0,032 мг, омела біла 0,032 мг, глід 0,064 мг) у терапії молодого віку хворих на АГ I ст, 1-го ступеня елевації AT, із НМТ, чи ОЖ.

Таким чином, наукова новизна результатів, висновків та рекомендацій, наведених у дисертації та поданих на захист, є безсумнівною.

Практичне значення одержаних результатів та висновків полягає в тому, що автором вперше створено номограму скринінгу ССР за рівнем прозапального адипоцитокіну лептину з урахуванням IMT, що захищено Патентом України на корисну модель (Патент UA144392) і може бути використано у розрахунку сумарного серцево-судинного ризику на первинному, чи вторинному рівнях надання медичної допомоги: у практиці сімейного лікаря, лікаря-терапевта, чи кардіолога.

Дисертантом вперше розроблено та апробовано на практиці оцінку прихильності пацієнтів до лікування (медикаментозного і немедикаментозного) за індекс-

сом клініко-метаболічної ефективності зі встановленням показника клінічної інформативності, що, на думку автора, прямо корелює з якістю надання профілактичної та лікувальної допомоги хворим молодого віку на ЕАГ легких ступенів тяжкості із ОЖ, чи НМТ.

Матеріали дослідження впроваджені у навчально-педагогічний процес кафедр закладів вищої медичної освіти України (медичного інституту Сумського державного університету, Луганського державного медичного університету, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), а також у лікувально-профілактичних установах міст Київ, Кропивницький, Харків, Полтава.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, серед яких 7 статей у наукових фахових виданнях, у тч 5 – у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України, з яких 3 одноосібно, 2 статті – у закордонних виданнях, які включені до бібліографічної бази Scopus; 8 тез доповідей – у матеріалах наукових форумів; отримано патент України на корисну модель. Результати даної роботи широко апробовані на наукових форумах різних рівнів, у тому числі і міжнародного.

Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження.

Зміст анотації та автореферату є ідентичним основним положенням дисертації.

Відсутність /наявність порушення академічної добросесності в дисертаційній роботі. Дисертація Рудь Оксани Михайлівни на тему "Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: фактори ризику, особливості перебігу, оптимізація профілактики та лікування" пройшла первинну експертизу на наявність plagiatu за допомогою програмного забезпечення "Antiplagiarism" у Буковинському державному медичному університеті. Перевірка засвідчила достатньо високу унікальність (оригінальність) текстових даних (81 %), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної добросесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Відповідність вимогам змісту та оформлення роботи. Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог до оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 та Постанови Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» зі змінами та доповненнями.

Робота написана державною мовою, з логічним та аргументованим використанням наукової термінології, грамотно, і має стандартну схему викладення матеріалу для подібного роду наукових манускриптів.

Дисертація викладена на 159 сторінках машинописного тексту (основний текст становить 124 сторінки) і складається зі анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури (158 найменування, з яких 34 – кирилицею та 124 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями та 4 рисунками.

При вивченні змісту та розділів роботи звертає увагу глибокий аналіз, який провела її автор. У "Вступі" послідовно і логічно аргументується актуальність вибраної теми, наводиться зв'язок дисертаційної роботи з науковою тематикою навчального закладу, чітко і конкретно сформульовано мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, показано новизну та практичну значимість результатів, визначається особистий внесок автора у виконання дисертації, наводяться відомості про апробацію результатів, а також пункт "Обсяг і структура дисертації".

Огляд літератури займає 18 сторінок, складається з 4-х підрозділів, стисло висвітлює спільні ланки патогенезу ожиріння та АГ, роль ОЖ у системному хронічному запаленні низьких градацій. Автор аналізує механізми розвитку ендотеліальної дисфункції за ОЖ та АГ. Також проводить паралелі між існуючими дослідженнями з даного питання. Аналізує лікувальні стратегії та сучасні рекомендації.

Розділ написано чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку ерудицію та наукову зрілість дисертанта.

У 2-му розділі "Матеріали і методи досліджень" (25 сторінок) наводиться концепція та дизайн дослідження, критерії відбору, відповідність клінічних спостережень основним положенням Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Програма та протокол дослідження були розглянуті комісією з етики НМАПО імені П.Л. Шупика (Протокол № 6 від 06.04.2020 р). Наводиться характеристика клінічного матеріалу, поділ на групи спостереження.

Із розділу стає зрозумілим, що дослідження було проспективним, когортним, тривалістю 5 років, виконано на клінічній базі КНП КОР "Київська обласна клінічна лікарня" та "Кардіологічний київський обласний диспансер", з періодом спостереження на 2-х етапах клінічного моніторингу 6 місяців (через 3 і 6 місяців).

У дослідженні прийняло участь 74 хворих на ЕАГ I стадії, 1-го ступеня підняття АТ, низького і помірного ССР, від 18 до 44 років, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які не відрізнялись вірогідно із групою хворих за віком і статевим розподілом.

Автором детально описано методики виконання та аналізу всіх залучених у дослідження показників.

Звертає на себе увагу різnobічна статистична обробка отриманих результатів, виконана за спеціальними комп'ютерними програмами, включаючи багатофакторний регресійний аналіз із інтерполацією прогнозу ССР рівнянням логіт-регресії, кореляційний аналіз, статистичні програми ("STATISTICA" StatSoft. Inc. та Excel XP Windows) з використанням методів варіаційної статистики.

Розділ 3 "Результати власних досліджень" (18 сторінок) складається з 3-х підрозділів, кожний з яких є самостійною структурною одиницею, що продовжує одну другу. У першому та другому підрозділах автор досліджує частоту окремих факторів ССР у осіб молодого віку з АГ з урахуванням статі та поділу на групи з низьким та помірним ССР, а саме: куріння, психосоціальні фактори, гіподинамія, обтяжена спадковість, стан вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів, показники ТКІМ сонної артерії, функції ендотелію (ЕЗВД ПА, VCAM), концентрації гормону жирової тканини - лептину і таких маркерів запалення як TNF- α і вчСРБ крові до лікування.

У 3-му підрозділі проаналізовано взаємозв'язки отриманих лабораторних та інструментальних параметрів з числа аналізованих факторів ризику. Дисертант вперше розрахувала коефіцієнти системоутворення для встановлення чинників, які вносять найбільший імпакт у CCP. Нею виявлено, що до таких чинників належать антропометричні параметри (маса тіла, ОТ, ОС), дані ліпідограми (ТГ та ІА), вміст у сироватці крові лептину та індекс внутрішнього ожиріння. Автором вперше виведено апроксимаційну формулу розрахунку вмісту лептину з поліноміальною лінією тренду, як додаткового маркера CCP, з урахуванням IMT.

У 4-му розділі (16 сторінок) автор оцінює ефективність застосування двох диференційованих лікувально-профілактичних програм (немедикаментозної та на тлі застосування натуропатичного комплексного препарату Хомвіотензину) через 3 і 6 місяців терапії у порівнянні з даними первинного обстеження. У якості базових індикаторів оцінки Оксана Михайлівна використала дані САТ, ДАТ, IMT, рівні лептину, TNF- α , вміст VCAM-1 та показник ЕЗВД. Дисертант довела більшу ефективність лікування за поєдання модифікації способу житті та комплексного препарата Хомвіотензину. Вперше виведено індекси ефективності, встановлена їх інформативність у структурі клінічно-метаболічних показників на кожному етапі динамічного спостереження (3 і 6 місяців).

Розділ 5 "Аналіз прихильності..." до лікування є логічним продовженням розділу 4 "Оцінка ефективності..." лікування і їх доцільно було б об'єднати в один, на мою думку. Автор вперше розробила для кількісного вираження прихильності до терапії індекс прихильності (ІП), який дорівнював 1,0 при виконанні 80% і більше заходів з модифікації способу життя, а у випадку виконання меншого об'єму заходів – <1,0. Саме це лягло в основу оцінки прихильності. Серед пацієнтів першої групи з низьким CCP 57% були прихильними до терапії, а серед осіб 2-ї групи з високим CCP – тільки 41%. Вищу прихильність мали особи більш молодого віку, чоловіки в КГ-1 і жінки в КГ-2. Автор довела, що вагомими факторами недостатньої прихильності до лікування є триваліша АГ та більш старший вік пацієнтів.

Зміст і форма викладу розділів власних досліджень дисертації засвідчує вміння дисертантки оцінювати отримані результати, робити висновки, рекомендації

для практичної охорони здоров'я, а також високу наукову ерудицію її, як здобувача. Логічно, що кожен розділ власних досліджень автор закінчує підсумками у вигляді лаконічних резюме та наводить видання, в яких оприлюднено отримані дані.

В "Аналізі і узагальненні результатів дослідження" (16 стор.) автором досить ретельно проаналізовано і узагальнено результати власних та відомих світових досліджень. У дискусії з іншими дослідниками здобувач робить роз'яснення отриманих результатів, які вміло порівнюються з роботами інших авторів. На підставі отриманих даних автор пропонує раніше невідомі схеми оцінки прихильності до терапії та номограму оцінки ССР за рівнем лептину, який розраховується за IMT (простим і доступним показником у практиці сімейного лікаря). Це значно підсилює наукову цінність, практичну значимість і новизну виконаного дослідження.

Висновки дисертації та практичні рекомендації органічно випливають з матеріалів дослідження, логічно віддзеркалюють його результати, загалом є такими, що мають об'єктивне підґрунтя та носять чітко виражений інформативний характер, привертають увагу науковою новизною та практичною значущістю в галузі знань 22 – Медицина, 14.01.38 – ЗПСМ, але окремі (4-й та 6-й висновки) потребують певного уточнення, а остання практична рекомендація – незначної деталізації.

Список використаних джерел подано за абеткою, оформленний згідно з чинними стандартами. Загалом 158 найменувань, з яких 34 викладені кирилицею та 124 – латиницею.

Роботу фіналізують 4 додатки, які містять список публікацій здобувача за темою дисертації, із вказанням особистого внеску, та відомості про апробацію результатів дисертації, їх потрібно навести за абеткою. У додатку В наведено таблиці з результатами власних досліджень і номограму для розрахунку вмісту лептину за IMT.

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації у порядку наукової дискусії з'явилися непринципові **зауваження** технічного характеру: окремі таблиці розриваються із перенесенням на іншу сторінку, що потрібно привести у відповідність до вимог; також узгодити з сучасними вимогами написання приміток у таблицях, наведення літературних посилань відповідно до змісту тексту, а також уточнити окремі назви розділів, чи їх пунктів. Слід підкреслити, що наведені

зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, легко усуваються і не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

У процесі рецензування виники окремі питання, на які хотілося б почути відповідь дисертанта у порядку наукової дискусії:

Питання:

1. За допомогою яких факторів та із залученням яких механізмів, на Вашу думку, жінкам КГ1 (низького ССР) вдалося зменшити вірогідно АТ (САТ через 3 місяці на 5,5%, через 6 місяців - на 5,1%), за незмінного IMT (у середньому на рівні ожиріння 1-го ступеня)?
2. Чи знайшли Ви певну залежність ефективності лікування комбінованим натуропатичним лікарським препаратом (рослин резерпіну, раувольфії, омели білої та глоду) з урахуванням статі, віку, стану ЕЗВД, IMT, ТКІМ, чи субклінічної активності запалення?

На додаток слід відмітити глибокий аналіз та узагальнення результатів, що вирізняє роботу, справляє гарне враження і підкреслює наукову ерудицію дисертанта.

Висновок на відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня кандидата наук / доктора філософії. Дисертаційна робота Рудь Оксани Михайлівни на тему: "Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: фактори ризику, особливості перебігу, оптимізація профілактики та лікування" є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі знань – 22 Медицина, спеціальність – 222 Медицина, 14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина: оптимізація ранньої діагностики, профілактики та лікування хворих молодого віку на АГ I стадії, 1-го ступеня у поєднанні з надмірною масою тіла, чи ожирінням залежно від наявних чинників ССР, шляхом призначення розроблених терапевтично-профілактичних програм.

За актуальністю, обсягом та науково-методичним рівнем проведених досліджень, науковим та практичним значенням, дисертація О.М. Рудь відповідає вимогам п.10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, а також п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами та доповненнями, внесеними Постановою Кабінету Міністрів України від 21.10.2020 року №979, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата наук / доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, 14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина.

Опонент:

Завідувач кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професор



Л.П. Сидорчук

«23» 03 2021 р.




Dr. Hon. Sc. Med. Sidorchuk I.