

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Міщенко Лариси Анатоліївни на дисертаційну роботу Буряковської Олени Олександрівни «Оптимізація терапії гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом на підставі корекції порушень сну», яка представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.568.001 у ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» для захисту на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) є провідними чинниками розвитку серцево-судинної захворюваності та смертності, а їх поєднання сприяє пришвидшенню прогресування атеросклерозу та значному зростанню ризику розвитку інфаркту міокарда, мозгового інсульту, а також хронічної хвороби нирок (ХХН). Тому вивчення питань оптимізації лікування пацієнтів з АГ за супутнього ЦД є пріоритетним напрямком сучасної медицини.

Актуальність теми дисертаційної роботи Буряковської О.О. не викликає сумнівів, оскільки поєднання АГ і діабету є вельми розповсюдженим, а якість контролю артеріального тиску (АТ) та глікемії доволі низька в українській популяції. Окрім оптимізації заходів щодо покращення прихильності до антигіпертензивної та цукрознижувальної терапії, науковий інтерес прикутий до вивчення спільних патогенетичних чинників прогресування обох захворювань та розвитку їх ускладнень. Достатньо добре вивчені такі споріднені патогенетичні процеси як активація нейрогуморальних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронової, симпатoadреналової), оксидативного стресу,

системного запалення, проте пошук інших факторів несприятливого впливу на перебіг АГ, ЦД і розвиток серцево-судинних захворювань триває. Одним із таких є порушення сну, що може розглядатися як фактор ризику розвитку гіпертензії та ЦД 2 типу з одного боку, а з іншого – як наслідок цих захворювань. Порушення циркадних ритмів активності гуморальних систем, зокрема автономна дисфункція при ЦД 2 типу, та дисбаланс симпатoadреналової системи при АГ сприяють розладам сну. Маловивченими залишаються питання поширеності та характеру порушень сну, факторів, які пов'язані з ними за наявності АГ і ЦД 2 типу та впливу різних класів антигіпертензивних препаратів на якість та тривалість сну.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом двох науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»: «Розробити комплексні програми профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з неінфекційними захворюваннями», № держреєстрації 0116U003039 та «Удосконалити ранню діагностику метаболічних порушень і розробити персоналізовані програми первинної профілактики в неорганізованій популяції», № держреєстрації 0119U001070.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота ґрунтується на цілком достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічного матеріалу – загалом в дослідження було залучено обстеженні 143 пацієнти з АГ. Адекватна методологія роботи дозволила сформувати репрезентативні, зіставні за віком і статтю групи порівняння. Пацієнти із поєднанням АГ і ЦД 2 типу склали першу групу із 82 осіб, 38 пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ склали другу групу, і 23 здорових добровольця склали групу контролю. Застосований розподіл на групи дозволив виявити особливості порушень сну, їх взаємозв'язок з поведінковими факторами, показниками ліпідного спектру крові, пролактину,

кортизолу і представниками окремих класів антигіпертензивних препаратів. Дослідження носило характер поперекового та проспективного.

В роботі був застосований комплексний методологічний підхід до оцінки клінічних (анкетні опитувальні методи, ЕКГ, сомночек, вимірювання АТ, антропометричні вимірювання) і лабораторних (біохімічні та імуноферментні дослідження) показників, які в сукупності з використаними методами математичної та статистичної обробки отриманих даних дозволило отримати обґрунтовані результати.

Сформульовані на основі отриманих даних висновки та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументованими та достовірними.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше продемонстровано, що у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу антигіпертензивні препарати різних класів чинять різноспрямований вплив на інсомнію – амлодипін покращує здатність підтримувати безперервний сон, натомість індапамід негативно відображається на якості сну. Також показано, що при зміні терапії індапамідом на користь амлодипіну призводить до покращання якості сну.

Вперше досліджено та продемонстровано сприятливий вплив навчання в «Школах здоров'я» на циркадні порушення сну та неспання.

На підставі проведеного аналізу був розроблений алгоритм корекції порушень сну у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу для застосування в медичній практиці.

За результатами дослідження встановлено частоту та спектру порушень сну в пацієнтів з АГ та з АГ і супутнім ЦД 2 типу та виявлено зв'язок між показниками якості та тривалості сну, денної сонливості, з метаболічними

(вуглеводний і ліпідний), гормональними (пролактин, кортизол) і гемодинамічними показниками.

Наукова новизна підтверджена двома свідоцтвами про реєстрацію авторського права на твір.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати представленої дисертаційної роботи мають й практичне значення. Авторкою запропоновано методи виявлення порушень сну та наявності, алгоритм корекції. Обгрунтовано застосування комбінації на основі блокатора кальцієвих каналів амлодипіну у пацієнтів з інсомнією; а у випадках наявності циркадного ритму сон/неспанья - навчання в «Школах здоров'я».

Основні результати проведеного дослідження впроваджено у практичну роботу госпітального та амбулаторного відділень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), та інших лікувально-профілактичних закладів України, що підтверджується актами впровадження.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, серед яких 8 статей і 12 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій, як всеукраїнського рівню, так й європейського. Серед публікацій 5 статей представлено у журналах, внесених до переліку фахових видань України, 3 статті — у закордонних виданнях, в тому числі в журналі, що індексується наукометричною базою Scopus. Серед всіх публікацій, 3 написані дисертанткою особисто. Отримано два Свідоцтва на авторські права на твір. Опубліковані наукові праці повною мірою відображають основні положення та результати дисертації.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 200 сторінках машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів

дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 180 джерел, з яких 146 - латиницею, 34 - кирилицею. Робота проілюстрована 16 рисунками та містить 15 таблиць, що наочно відображає характер змін показників, які вивчалися. За структурою дисертаційна робота Буряковської О.О. повністю відповідає вимогам ДАК МОН України.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим стандартом, викладена літературною українською мовою та оформлена у відповідності до існуючих вимог.

У вступі обґрунтована актуальність дослідження, доведена доцільність проведення роботи, сформульовані її мета та завдання, відображені наукова новизна та практична цінність результатів дослідження, вказаний особистий внесок здобувача, представлені дані щодо апробації результатів дисертаційної роботи та їх впровадження у практику медичних закладів.

В розділі «Огляд літератури» описано та проаналізовано сучасний стан вивчення проблеми, яка покладена в основу вибору напрямків дисертаційного дослідження. Проведений аналіз літературних джерел дозволив виявити проблемні та невивчені питання щодо порушень сну за наявності коморбідності АГ і ЦД 2 типу, що й лягло в основу формулювання мети та завдань дослідження.

В розділ «Матеріал і методи дослідження» наведено повну клінічну характеристику пацієнтів з АГ та з АГ і супутнім ЦД 2 типу, включених в дослідження, та осіб контрольної групи без патології серцево-судинної системи (результати їх досліджень були використанні для порівняльного аналізу); представлено критерії включення та не включення в дослідження; детально описано застосовані методи клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень; наведені критерії діагностики клінічних станів пацієнтів, а також

деталізовано використані методи математичної та статистичної обробки отриманих результатів обстежень.

В розділі 3, що відкриває опис результатів власних досліджень, встановлено високу частоту інсомнії (до 38%), обструктивного апное сну (ОАС) (18%) і порушень циркадності сон/неспанья (50%) у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу. Так само часто інсомнія зустрічалась у пацієнтів з АГ (біля 45%), натомість відсоток ОАС і циркадних порушень був істотно нижчим. В цьому розділі також виявлено особливості клінічних характеристик, антигіпертензивних препаратів (амлодипін та індапамід) та стану ліпідного обміну за наявності порушень сну в пацієнтів з АГ та з АГ і супутнім ЦД 2 типу.

В розділі 4 представлені результати вивчення показників пролактину і кортизолу в залежності від порушень сну. Результати аналізу свідчать про наявність гендерних особливостей щодо зв'язку між рівнем пролактину крові та розладами сну: у чоловіків з АГ і супутнім ЦД 2 типу і симптомами безсоння його вміст в крові є вищим в порівнянні з чоловіками, у яких такі симптоми були відсутніми. Натомість у жінок подібного зв'язку виявлено не було. Крім того, встановлено, що вищий рівень кортизолу асоціюється з наявністю ранніх пробуджень у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу.

Розділ 5 було присвячено вивченню ефективності навчальних програм для пацієнтів з порушеннями сну. За його результатами продемонстровано, що застосована освітня програма є малоефективною в корекції інсомнії, проте сприяє поліпшенню контролю АТ, показників ліпідного спектру та підвищенню якості життя. Крім того, навчання призвело до значного зменшення кількості циркадних порушень сон/неспанья в досліджуваних пацієнтів.

В розділі 6 викладено узагальнення та аналіз результатів дослідження.

Загалом в огляді літератури і в обговоренні результатів дослідження автором використано 180 джерел, з яких 146 - латиницею, 34 - кирилицею. Переважну більшість використаних джерел у списку складають наукові

публікації вітчизняних і зарубіжних авторів, що опубліковані протягом останніх 5 років.

Висновки та практичні рекомендації логічно підсумовують отримані результати дослідження та відповідають поставленій меті та завданням роботи. Загалом сформульовано 6 висновків, вони є послідовними й обґрунтованими.

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. В тексті є дрібні граматичні та стилістичні помилки. Крім того, враховуючі виявлені гендерні особливості щодо зв'язку між рівнем пролактину та порушеннями сну, було би бажано проаналізувати особливості порушень сну окремо у чоловіків і жінок з АГ та з АГ за супутнього ЦД.

Для продовження наукової дискусії хотілося б поставити дисертантці наступні запитання:

1. Які механізми можуть лежати в основі позитивного впливу амлодипіну та негативного впливу індапаміду на якість сну?
2. Чи досліджували Ви вплив іншої терапії (метформін, аторвастатин) на якість сну?
3. Чим, на Вашу думку, зумовлені гендерні особливості зв'язку пролактину з симптомами безсоння у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу?
4. Як пояснити вищий відсоток ОАС і порушення циркадного ритму сон/неспанья у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами з АГ.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Буряковської Олени Олександрівни «Оптимізація терапії гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом на підставі корекції порушень сну» виконана в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» під керівництвом д. мед. н., старшого дослідника Ісаєвої Ганни Сергіївни, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за

спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій наведене нове вирішення наукової проблеми, що полягає в підвищенні ефективності лікування АГ та ЦД 2 типу на підставі корекції порушень сну шляхом підвищення рівня обізнаності пацієнтів щодо гігієни сну та зміни індапаміду на амлодипін.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи подальшого впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота «Оптимізація терапії гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом на підставі корекції порушень сну», відповідає вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), та відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії (PhD), затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

Завідувачка відділу гіпертонічної хвороби

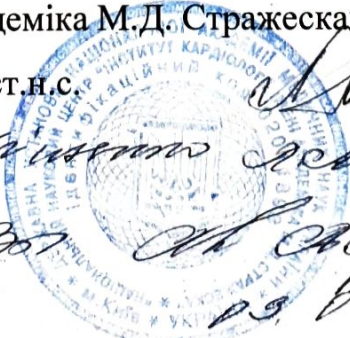
Державної Установи «Національний науковий центр

«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України, д. мед. наук., ст.н.с.

Л. А. Міщенко

Людмила Міщенко
Завідувачка
ем. інст. кардіол.



Л. А. Міщенко
23.04.2021