

Відгук

офіційного опонента, д. мед. н., професора Середюка Нестора Миколайовича, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету на дисертаційне дослідження Іваницької Тетяни Анатоліївни «Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень» подану до разової спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету МОЗ України, створеної відповідно до наказу ректора № 136 від 12.03.2025 на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 12 березня 2025 року, протокол №6 , на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми. За даними ВООЗ артеріальна гіпертензія (АГ) є глобальною проблемою, оскільки спостерігається у 1,39 мільярда людей всього світу. В Україні за даними національного дослідження STEPS АГ спостерігається у 34,8% населення у віці від 18 до 69 років, ожиріння у 24,8%, а частота метаболічного синдрому варіює від 20 до 35% (https://www.freepik.com/free-photo/xamining-sample-with-microscope_5634023.htm#page=1&query=research&position=14).

За даними дослідження STEPS відзначається також висока поширеність метаболічного синдрому (МС) у молодому віці. Діагностика абдомінального типу ожиріння, як складової МС, потребує добре обгрунтованої оцінки кількості вісцерального жиру, оскільки саме він активно впливає на метаболічні процеси і відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності, дисліпідемії та, врешті, й атеросклерозу. Виявлення будь-якого прояву МС потребує обстеження щодо наявності інших його складових. В цьому контексті особливої уваги заслуговує жорсткість артеріальної стінки, яка стала своєрідним тканинним біомаркером стратифікації серцево-судинного ризику та оцінки індивідуального біологічного віку, який часто не співпадає із хронологічним (паспортним) віком. Підвищення жорсткості судинної стінки та товщини інтимо- медіального комплексу (ІМК) у пацієнтів з метаболічним синдромом призводить до ремоделювання судин та збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Актуальним є також питання щодо впливу гіпомагніємії на прогресуванні АГ та перебіг МС. Отже, існує нагальна потреба виявлення пацієнтів молодого віку з первинною АГ та проявами МС для своєчасного впровадження профілактичних та лікувальних заходів.

Кваліфікаційна наукова праця Іваницької Т.А. виконана у відповідності з планом наукових досліджень Полтавського державного медичного університету МОЗ України та є фрагментом ініціативних науково-дослідних робіт: «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень» (№ 0114U001909), «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів МС та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ 0119U102864).

Ступінь обгрунтованості наукових досліджень, висновків та рекомендацій.

Дисертаційне дослідження виконане на належному методологічному рівні. Визначення проблеми дослідження, формулювання його мети та завдань впливає з ретельного опрацювання джерел літератури. Наукові положення, висновки та

рекомендації кваліфікаційної наукової праці базуються на достатньому клінічному матеріалі (153 особи включені в дослідження). В роботі визначені принципи формування вибірок, детально обговорено доречність всіх методів дослідження, методологічне підґрунтя повністю забезпечено сучасними засобами діагностики особливостей перебігу первинної АГ у пацієнтів молодого віку, зокрема, аналіз добових профілів артеріального тиску, оцінку відсотка абдомінального жиру, показників жорсткості стінки магістральних артерій, які дозволяють отримати репрезентативні дані та здійснити їх всебічний якісний та кількісний аналіз.

Використані надійні методи статистичної обробки матеріалу, що дозволило авторці на основі результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження отримати переконливі дані щодо виявлення особливостей перебігу первинної АГ у осіб молодого віку з проявами метаболічного синдрому та розробити патогенетично обґрунтовану терапію із застосуванням модифікації способу життя, використанням DASH- дієти, базової антигіпертензивної терапії та магній - пірідоксिनного комплексу.

Достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційного дослідження ґрунтується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та кількості пацієнтів, включених в дослідження, добротно проведений статистичний обробці отриманих результатів, оприлюднених у 14 наукових публікаціях.

Рівень виконання поставлених наукових завдань, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Здобувачка продемонструвала навички володіння методологією наукової діяльності, аналізом наукової літератури та результатів власних досліджень. Спільно з науковим керівником розроблено дизайн дисертаційного дослідження, сформульовано його мету та наукові завдання. Здобувачка провела підбір контингенту хворих та їх рандомізацію в основну групу дослідження та в групу порівняння, скропульозно виконала всі етапи дослідження, зробила аналіз отриманих результатів та узагальнила цифрову інформацію. Авторкою власноруч створена комп'ютерна база даних, проведений їх статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку наукові публікації, написані усі розділи дисертаційного дослідження, а також представлено результати роботи в матеріалах XXIV (2023) та XXV (2024) національних конгресів кардіологів України та 2-х регіональних науково-практичних конференцій і XXI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених і фахівців "Актуальні питання сучасної медицини", разом з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації для лікарів.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційне дослідження пропонує комплексний підхід до вивчення первинної АГ у молодих осіб з проявами МС, акцентуючи при цьому увагу на клініко-патогенетичних особливостях складових МС, зокрема абдомінального ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності та гіпомагніємії. Новизна роботи полягає у встановленні у пацієнтів молодого віку із початковою стадією первинної АГ з компонентами МС процесів ремоделювання стінки артерій, предикторами чого є посилення жорсткості судинної стінки, збільшення швидкості поширення пульсової хвилі та зниження еластичності артерій, тобто ознак синдрому раннього судинного старіння. Вперше встановлено, що збільшення кількості абдомінального жиру посилює жорсткість стінки магістральних артерій. Здобувачка ступеня

доктора філософії достатньо обґрунтовано стверджує, що поєднання МС та порушень пружно-еластичних властивостей стінки артерій може прискорювати розвиток атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Авторкою дисертаційного дослідження вперше доповнена інформація щодо розвитку “нічних” добових профілів АГ (non dipper, over dipper, night picker) у пацієнтів молодого віку на початковій стадії первинної АГ за умов поєднання з проявами МС.

Вперше встановлено, що ефективність лікування пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому підвищується при долученні до стандартної антигіпертензивної терапії магнію лактату дигідрату (магній-піридоксинового комплексу).

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертаційного дослідження

Основні положення дисертаційного дослідження висвітлені у 14 наукових працях, з яких: 5 публікацій в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України, 2 публікації в наукових періодичних виданнях за темою дисертаційного дослідження що входять до наукометричної бази Scopus; 7 публікацій є у матеріалах науково-практичних конференцій. Матеріали, що містяться в публікаціях, повністю відображають основні положення та висновки дисертаційне дослідження, Результати дисертаційного дослідження були представлені і обговорені на 2-х регіональних та 4-х всеукраїнських науково-практичних конференціях, в тому числі на 2-х із міжнародною участю.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів та рекомендацій щодо їх використання. У дослідженні здійснено теоретичне узагальнення і дано нове вирішення актуального наукового питання, що стосується особливостей перебігу первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку з проявами метаболічного синдрому та шляхів корекції виявлених порушень.

В процесі виконання дисертаційного дослідження встановлені невідповідності між оцінкою ожиріння за ІМТ та за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Метод двоенергетичної абсорбціометрії дає можливість суттєво точніше встановлювати кількість абдомінального жиру, що важливо для діагностики саме початкової стадії МС. В роботі встановлені раніше невідомі кореляційні зв'язки між дефіцитом магнію, показниками АТ, жорсткості судин та якістю життя, а також доведена ефективність ад'ювантної терапії препаратами магнію (магнію лактат дигідрат у поєднанні із піридоксином) для покращення якості життя, контролю АТ та зменшення артеріальної жорсткості у хворих з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому.

Стиль викладення матеріалу дисертаційного дослідження, основних наукових теоретичних положень і висновків забезпечує доступність їх сприйняття. Практичні рекомендації, які розроблені за результатами даного дослідження, впроваджені в навчальний процес вищих навчальних медичних закладів та в лікувальну практику медичних закладів України, що підтверджено відповідними актами.

Повнота та якість викладення матеріалів дисертаційного дослідження. Кваліфікаційна праця представлена у вигляді рукопису українською мовою та викладена на 199 сторінках комп'ютерного набору, містить 16 таблиць та 14 рисунків. Основний текст представлено на 185 сторінках та включає в себе: анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали та методи обстеження, 2 розділи з власними дослідженнями, обговорення отриманих резуль-

татів, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, 13 сторінок додатків. Загалом літературних джерел – 273, з них 256 – латиницею. Література відповідає існуючим вимогам МОН України до оформлення наукових робіт.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

У вступі роботи в лаконічній, але достатньо повній формі наведено дані щодо актуальності та обґрунтованості теми дисертаційного дослідження, його мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, відомості щодо наукової новизни, практичного значення отриманих результатів, особистого внеску автора, опублікованих праць - самостійно та в співавторстві. У вступі відображені також результати впровадження даних дисертаційного дослідження у практику та подана інформація щодо апробації результатів дисертаційного дослідження та основні публікації.

Перший розділ **“Сучасний погляд на клініко-патогенетичні особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії у осіб молодого віку з проявами метаболічного синдрому (огляд літератури)”** викладений на 32-х сторінках (21,7%). Це п'ять підрозділів, в першому з яких авторка наводить дані про те, що початок есенціальної гіпертензії в молодому віці характеризується частим розвитком несприятливих серцево-судинних подій в коротко- та середньостроковій перспективі, що необхідно враховувати в політиці охорони здоров'я щодо профілактики та лікування АГ на популяційному рівні. Особливістю АГ в молодому віці, як резюмує дисертантка, є рефрактерність до антигіпертензивної терапії, на що в минулому неодноразово наголошувала видатна українська вчена академік Л.Т.Мала.

Детально викладений сучасний погляд на концепцію метаболічного синдрому (МС) та взаємозв'язок його із критеріями раннього судинного старіння-швидкістю поширення пульсової хвилі, підвищенням жорсткості та зниженням еластичності судинної стінки, тобто, по-суті, із синдромом високої та жорсткості артерій в молодому віці- EVA (Early Vascular Aging). Про це йдеться в другому підрозділі огляду літератури. В цьому ж підрозділі авторка наводить переконливі дані щодо феномену *nascent metabolic syndrome*- початкового МС без цукрового діабету та без маніфестного серцево-судинного захворювання. При цьому авторка підкреслює, що за даними публікацій останніх років домінуючим чинником розвитку МС у молодому віці є абдомінальне ожиріння. Тут дисертантка наголошує, що надмірній кількості жиру не завжди відповідає підвищений індекс маси тіла, тобто має місце феномен **“normal weight obesity” (NWO)**. Цей термін тепер використовується тоді, коли людина має ІМТ(індекс маси тіла) менше 25 кг/м² і при цьому спостерігається підвищена кількість жиру в організмі. Отже, ствержує здобувачка, наявність нормальної маси тіла не означає збереження метаболічного здоров'я.

Таким чином обґрунтовується доцільність не обмежуватися оцінкою лише ІМТ, коли йдеться про діагноз МС. Характеризуючи роль гіперліпідемії в розвитку МС наголошується на значимості гіпертриацилгліцеринемії як самостійного чинника розвитку серцево-судинних захворювань.

В підрозділі 1.3 йдеться про вплив макроелементу магнію на компоненти раннього судинного старіння - АТ, тонус судин, артеріальну жорсткість. При цьому наголошується, що магній приймає активну участь в так званому магнієвому – розслабленні артерій. Власне тому хронічний дефіцит магнію має пряме відношення до розвитку первинної АГ. У цьому підрозділі наведена детальна інформація про вплив магнію на АТ, тонус судин, артеріальну жорсткість, добовий профіль АТ у хворих на первинну АГ з проявами метаболічного синдрому. Цікавою для практичного лікаря є наведена в цьому підрозділі інформація про те, що магній

є природнім антагоністом кальцієвих каналів. Виявилось також, що гіпомагнійемія супроводжується зниженням концентрації ендотеліального оксиду азоту, підвищенням рівня ендотеліну-1 та порушенням ендотелій-залежної вазодилатації. Власне із гіпомагнійемією може бути пов'язане і зниження пружно-еластичних властивостей артерій, що спостерігається як при метаболічному, так і при EVA-синдромі. Саме тому долучення до антигіпертензивної терапії препаратів магнію є патогенетично обґрунтованим. Утім застосування в лікуванні ПАГ в молодому віці інгібіторів АПФ (лізіноприл) в поєднанні із препаратом магнію (магнію лактат дигідрат), про що йдеться в підрозділі 1.4 та 1.5 теж не викликає сумніву.

У другому розділі кваліфікаційної наукової праці **“Матеріал та методи дослідження”** (12 сторінок, 8,2%) описано дизайн та методологію дослідження, а також представлена детальна характеристика груп пацієнтів, включених в дослідження. Критеріями включення були вік 18-43 років та наявність верифікованого діагнозу ПАГ І стадії.

Критеріями МС вважалися наступні ознаки:

- 1)- збільшення окружності талії – в європейській популяції ≥ 80 см у жінок і ≥ 94 см у чоловіків;
- 2)- концентрація триацилгліцеринів $>1,7$ ммоль/л (>150 мг/дл);
- 3)- концентрація ХС ЛПВГ < 1 ммоль/л (<40 мг/дл) і чоловіків і $< 1,3$ ммоль/л (< 50 мг/дл) у жінок ;
- 4)- систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт.ст., або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії ;
- 5)-концентрація глюкози у плазмі натще $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) або фармакологічне лікування цукрового діабету 2-го типу. Діагностичним критерієм ожиріння вважався індекс маси тіла ≥ 30 кг/м².

У процесі виконання кваліфікаційної наукової праці враховувались норми біоетики та принципи доказової медицини. Рандомізація пацієнтів проведена у відповідності із метою та завданнями дослідження. До 1-ї групи увійшов 62 пацієнти молодого віку (18-43 років) з ПАГ без проявів МС; 2-у групу склали 61 пацієнт молодого віку з ПАГ із проявами МС. В групу контролю норми включені 30 практично здорових осіб.

Відповідно до мети та завдань роботи пацієнти кожної групи були рандомізовані у дві підгрупи стосовно лікування. Пацієнти підгрупи 1а та 2а отримували базову антигіпертензивну терапію (іАПФ лізіноприл), пацієнти підгруп 1б та 2б в доповнення до базової антигіпертензивної терапії отримували препарат магнію лактат дигідрат 470 мг, що еквівалентно 48 мг магнію і піридоксину гідрохлориду 5 мг по 2 таб. двічі на добу (магній-піридоксиновий комплекс).

Методи кваліфікаційної наукової праці:

1) - фізикальне обстеження (ІМТ, АТ) ;

2) - оцінка якості життя за опитувальниками :

* шкала якості життя- SF-36,

* шкала оцінки фізичної активності респондента – PF,

*шкала рольового фізичного функціонування -RF,

*шкала болю - BP,

*шкала оцінки стану здоров'я респондента в даний момент, перспективи лікування і опірність хворобі - GH,

*шкала життєвої активності - відчуття респондентом сили та енергії -VT,

*шкала соціального функціонування -SF ,

*шкала оцінки ступеня, при якому емоційний стан обмежує виконання роботи або повсякденної діяльності - RE,

* шкала психічного здоров'я - МН;

3)- оцінка дефіциту магнію (за опитувальником, розробленим і затвердженим Trace Element Institute for UNESCO , Lyon , France);

4)- визначення триацилгліцерини– глюкозного індекса;

5)- добове моніторування артеріального тиску;

6)- визначення відсотку абдомінального жиру методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA);

7)- визначення ультразвуковим методом товщини комплексу “інтима-медіа” сонної артерії (пристрій RADMIR ULTIMA EXPERT) ;

8)- оцінка пружно-еластичних властивостей судинної стінки за показниками індексу жорсткості, модуля еластичності та швидкості поширення пульсової хвилі) - сканер ULTIMA PA EXPERT в режимі “W-track”;

9)-методи математико- статистичного аналізу за пакетами програм Excel, StatPlus, методами описової статистики, статистичного аналізу, рангової кореляції; застосовувалися також критерії Ст'юдента, Пірсона, Вілкоксона, Манна -Уїтні , U-критерій.

У третьому розділі кваліфікаційної наукової праці “**Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку з проявами метаболічного синдрому**” (26 сторінок ,17,7%) розглянуто особливості перебігу ПАГ у молодих пацієнтів без- та із проявами МС. У цьому розділі подано поглиблений аналіз клінічних особливостей перебігу ПАГ у молодих пацієнтів з урахуванням наявності/відсутності ознак МС, а також результатів клінічного, антропометричного, лабораторного та інструментального дослідження.

Встановлено, що у пацієнтів молодого віку із ПАГ із ознаками МС частіше, ніж у пацієнтів без проявів МС спостерігалися порушення сну (32,8 %vs19, 4%), швидка втомлюваність (31,1% vs 11,3%), приливи жару до обличчя (24,6% vs 14,5%), шум у вухах (19,6% vs 12,9%). Також виявлені розбіжності між показниками наявності МС за даними ІМТ і за визначенням кількості жиру з допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. З'ясувалось, що метод рентгенівської абсорбціометрії дає можливість частіше діагностувати МС , ніж за показником ІМТ, який поки що є загальноприйнятим.

Відтак встановлено, що рівень магнію в крові достовірно нижчий від норми спостерігається в обох групах пацієнтів із ПАГ - без ознак МС та із проявами МС. Водночас клінічні ознаки гіпомagneмії частіше спостерігались у пацієнтів із ПАГ та наявними ознаками МС (у 62,0% пацієнтів). Рівень триацилгліцеринемії в виявився однозначно вищим у пацієнтів групи ПАГ із ознаками МС [1,97 ммоль/л (1,67 – 2,21) vs 1,2 (1,03-1,5 ммоль/л)]. Встановлено також , що наявність проявів МС знижує показники якості життя таких пацієнтів. Це засвідчив аналіз шкал рольового фізичного функціонування, життєздатності, соціального функціонування та ментального здоров'я.

Виявлено достовірне підвищення варіабельності систолічного АТ та порушення нічного зниження АТ в осіб групи ПАГ із проявами МС. В цій же групі хворих значення жорсткості судинної стінки були вищими, ніж в групі порівняння. Кореляційний аналіз виявив суттєвий зв'язок між рівнями абдомінального жиру, триацилгліцерини-глюкозового індексу та підвищенням жорсткості магістральних

артерій. Враховуючи цей момент можна зробити висновок про те, що в процесах судинного старіння, тобто EVA та Supernova синдромів, можуть брати участь й компоненти ліпідного обміну, зокрема триацилгліцерини, рівень яких у пацієнтів досліджуваної групи становив 1,97 ммоль/л (1,67 – 2,21 ммоль/л) проти 1,2 ммоль/л (1,03-1,51 ммоль/л) (P 0,05).

Досконало, за 8 шкалами проаналізовані показники якості життя (таблиці 3,4; 3,5 та рис. 3,4). При цьому встановлено, що за наявності ліпідного компонента МС суттєво погіршуються показники не лише фізичного здоров'я, життєздатності та соціального функціонування, але й, що не менш важливо, ментального здоров'я.

Важливо й те, що за наявності ПАГ із ліпідним компонентом МС доволі частими спостерігалися несприятливі профілі гіпертензії –“non dipper”, “over-dipper”, “night-picker” які частіше зустрічаються при ПАГ із ознаками МС (рис.3,8). Що ж стосується показників пружно-еластичних властивостей артерій, то за наявності ПАГ всі три показники цієї групи (SI- індекс артеріальної жорсткості, ЕМ - модуль еластичності та PWV- швидкість поширення пульсової хвилі) виявилися підвищеними в порівнянні із групою практично здорових осіб. При аналізі значень показників пружно-еластичних властивостей артерій всі три досліджувані параметри у пацієнтів із ПАГ із абдомінальним ожирінням виявилися вищими, ніж у пацієнтів із ПАГ без жирової компоненти, тобто без ознак МС. Саме цей факт відображений у 4-му висновку дисертації. Встановлена особливість дає підставу вважати, що МС і порушення пружно-еластичних властивостей артерій тісно пов'язані між собою, що важливо для оптимізації антигіпертензивної терапії.

Розділ 4-й кваліфікаційної наукової праці має назву **“Зміни клінічних та функціональних показників у пацієнтів молодого віку на ранніх етапах розвитку первинної артеріальної гіпертензії з проявами метаболічного синдрому залежно від лікування” (16 сторінок, 11%)**. Пацієнти обох груп (ПАГ без проявів МС і ПАГ із проявами МС) субрандомізовані на підгрупи - іАПФ лізиноприл (1а, 2а) та іАПФ лізиноприл + магній - піридоксिनний комплекс (1б, 2б). Встановлено, що додавання до базової антигіпертензивної терапії магнію лактату дигідрату з піридоксином сприяло покращенню клінічних ознак та критеріїв якості життя, що підтверджено більш вираженою позитивною динамікою відповідних симптомів та показників якості життя за шкалами опитувальників. Відрадно, що у відповідь на долучення до лізиноприлу магній-піридоксिनного комплексу достовірно покращується показник стану ментального здоров'я ($41,2 \pm 1,9$ та $71,8 \pm 2,3$ ум. од), а на його фоні також і показників фізичного здоров'я. Власне цей факт дозволив авторці відмітити, що покращення саме ментального здоров'я варто брати за основу оцінки динаміки загального стану таких пацієнтів і ефективності кардіореабілітації в цілому.

Цікавою виявилась динаміка профілів АГ: кращою виявляється динаміка в сторону зменшення кількості пацієнтів із профілями non-dipper, over-dipper та, що особливо важливо, пацієнтів із профілем night-picker. Число останніх (night-picker) профілів гіпертензії зменшилося у 2 рази, що є безперечним доказом переваг лікування ПАГ із ознаками МС шляхом долученням до стандартної антигіпертензивної терапії магній-піридоксिनного комплексу.

Документально зафіксовано зниження під впливом лізиноприлу в поєднанні із магній-піридоксінним комплексом швидкості поширення пульсової хвилі на 13,3% у пацієнтів із ПАГ та проявами МС проти зниження на 7,3% у пацієнтів без ознак МС. Поліпшення еластичності судинної стінки виявилось достовірним в

підгрупах пацієнтів, які отримували лізиноприл в поєднанні із магній-піридоксиновим комплексом незалежно від наявності чи відсутності метаболічного компоненту на фоні ПАГ.

У 5-му розділі кваліфікаційної наукової праці **“Обговорення результатів дослідження”** (18 сторінок, 12,2%) авторкою проаналізовані отримані результати, обговорені в порівнянні з даними вітчизняних та зарубіжних авторів. В цьому розділі здобувачка насамперед вступає в дискусію що важливіше для верифікації МС - $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ чи надмірна кількість абдомінального жиру при нормальній масі тіла? Згідно проведеного дослідження відповідь однозначна – важливішим є надмірна кількість абдомінального жиру. Відомо, що особи із нормальною масою тіла за IMT мають високий ризик кардіометаболічної дисфункції і, на жаль, надто високий ризик смертності. При цьому надмірний рівень абдомінального жиру спостерігається за даними авторки у 40% пацієнтів із ПАГ. Утім, за таких обставин важливо було вияснити яким чином впливає ліпідний компонент МС у пацієнтів із ПАГ на стінку артерій та її пружно-еластичні властивості. Іншими словами мова йде про взаємозв'язок між метаболічною дисфункцією і EVA-синдромом або феноменом раннього судинного старіння. Біологічне старіння судинної стінки із підвищенням її жорсткості і зниженням еластичності (EVA-синдром за формулюванням Peter Nilsson - професора університету Лунда в Швеції) вважають наслідком глікозування білків судинної стінки кінцевими продуктами гліколізу, зниження продукції оксиду азоту, оксидативного стресу, локального й периваскулярного запалення (рис.1).



Рис.1. Чинники раннього судинного старіння.

Адаптовано за: Л.В.Распутіна (Вінницький національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини)

Добре відомо, що з віком підвищується судинна жорсткість, що пов'язують зі зниженням в артеріальній стінці вмісту еластину та підвищенням кількості колагену. У разі АГ перебіг цих процесів значно прискорюється, судинний вік починає випереджати хронологічний (паспортний). Тому дедалі більше науковців для опису функціонального та морфологічного стану серцево-судинної системи використовують термін «синдром раннього старіння судин», або EVA-синдром (early vascular aging), як модель старіння судин, яка більш точно відображає структурні та функціональні зміни, що відбуваються в організмі в міру його старіння

Натепер обговорюється й протилежна до EVA-синдрому - концепція SUPERNOVA (супернормальне судинне старіння), при якому спостерігається низька жорсткість артерій для даного віку та статі. В принципі в контексті дискусії розрізняють 3 типи судинного старіння:

- *нормальний фенотип судинного старіння, коли показники артеріальної жорсткості відповідають паспортному віку людини;
- *фенотип підвищеної/ високої жорсткості EVA-синдром раннього судинного старіння із високим ризиком серцево-судинних захворювань (рис.1);
- *фенотип супернормального судинного старіння – фенотип SupernoVA, це особи із аномально низькою жорсткістю судинної стінки, коли жорсткість артерій відповідає показникам молодшого хронологічного (паспортного) віку, тобто це особи низького ризику серцево-судинних захворювань (рис.2).

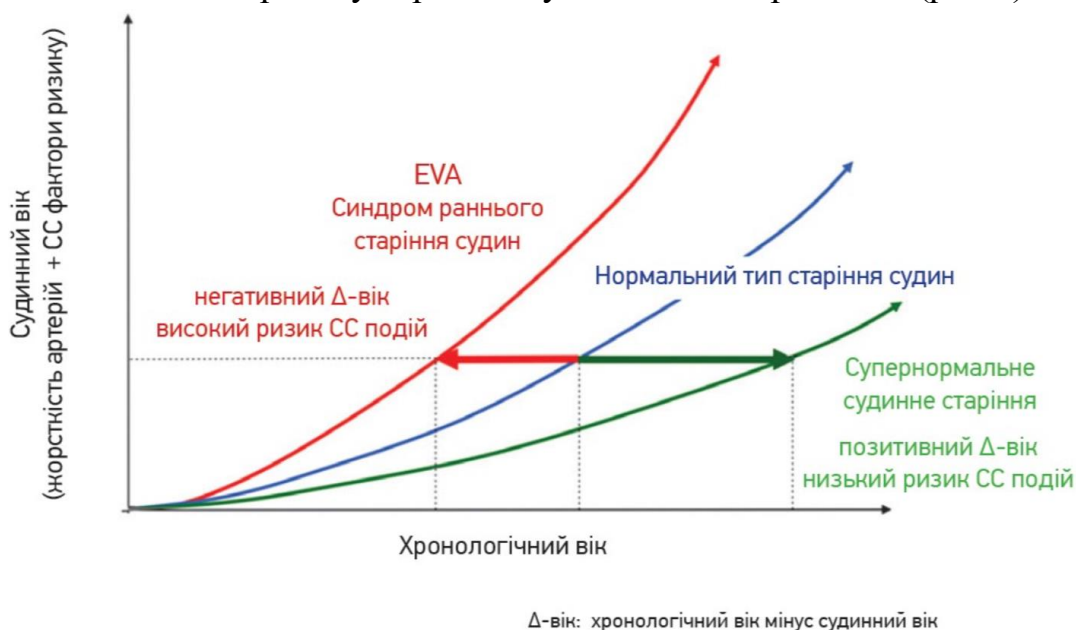


Рис.2. Судинний вік і профіль серцево-судинного ризику

Адаптовано за Bruno et al., 2020). DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971.

В цьому контексті запитання до здобувачки: чи спостерігалися серед обстежених пацієнтів за показниками індекса жорсткості, модуля еластичності та ШППХ особи із фенотипами, які можна було б трактувати як фенотипи EVA та SUPERNOVA (раннього та супернормального судинного старіння тобто із високою і низькою жорсткістю стінок артерій)?;

Іншим полем для дискусії є питання важливості застосування триацилгліцерин-глюкозного індексу (TyG) для виявлення ризику серцево-судинного захворювання. Авторка кваліфікаційної наукової праці наводить інформацію щодо доцільності використання TyG для виявлення інсулінорезистентності, котра, як відомо, є прогностично несприятливою в лікуванні АГ із МС. Результати проведеного авторкою дослідження підтверджують доцільність застосування TyG-тесту в реальній лікарській практиці, зокрема для діагностики ПАГ із метаболічним синдромом у молодих пацієнтів із ПАГ.

Всесторонньо обговорено в заключному 5-му розділі кваліфікаційної наукової праці також питання про значення гіпомагніємії. При цьому дисертантка підкреслює, що важливішим є орієнтація не лише на лабораторне значення концентрації магнію в крові, але й на клінічні ознаки гіпомагніємії і рекомендує з

цією метою опитувальник Trace Element Institute for UNESCO із 32 запитань, які дають можливість виокремлювати пацієнтів без клінічних ознак гіпомагнійемії (0-7 балів), із ризиком гіпомагнійемії (8-17 балів), із помірним дефіцитом магнію (18-27 балів), із дефіцитом магнію (28-37 балів) та пацієнтів із вираженим дефіцитом магнію (38-54 бали). У більшості пацієнтів, включених в дослідження, дефіцит магнію виявлений за клінічними ознаками, відмінності в порівнянні із контролем виявились значущими, що, власне, і послужило показанням для долучення до антигіпертензивного лікування магній-піридоксिनного комплексу. Розглядаючи вплив на пружно-еластичні властивості артерій авторка робить висновок, що найбільш шкідливою в цьому контексті є варіабельність систолічного АТ.

Результати кваліфікаційної наукової праці дали авторці підставу для висновку про те, що задовільний контроль рівня АТ < 130/80 мм рт.ст. підвищує як фізичне, так і ментальне здоров'я.

Що стосується профілів гіпертензії, то з'ясувалось, що найбільш небезпечним є профілі "non-dipper", "over-dipper" та "night picker" тобто недостаєнього або надмірного зниження АТ або ж профіль нічної гіпертензії. До того ж профіль "non-dipper" добре корелює із швидкістю поширення пульсової хвилі та із індексом аугментації. Водночас профілі АГ "over dipper" та "night picker" корелює із дисфункціями вегетативної нервової системи.

Дискусію щодо долучення до антигіпертензивної терапії макроелементу магнію варто розпочати зі з'ясування підстав до застосування антигіпертензивної монотерапії на першому кроці (іАПФ лізиноприл), а не подвійної антигіпертензивна теапія (іАПФ+ БКК або БРА+ тіазидний чи петльовий діуретик в одній таблетці) як це рекомендує ESC і ESH - Європейське товариство кардіологів та Європейське товариство артеріальної гіпертензії (2018). В цьому контексті можна згадати дослідження, яке було проведено у 26 країнах Європи, Середнього Сходу, Азії та охоплювало понад 18 тисяч пацієнтів із АГ. Тоді було встановлено, що 30% пацієнтів достатньо монотерапії, 40% пацієнтів із АГ досягали цільового рівня АТ при подвійній комбінації, а 30% - потребували лікування трьома і більше лікарськими засобами (Vopel et al., 2010). Монотерапія АГ припустима й за рекомендаціями ESC/ ESH. Це стосується пацієнтів низького серцево-судинного ризику або дуже високого ризику, якщо рівень АТ є в межах високого нормального (130-139/85-89 мм рт.ст.) або в осіб дуже похилого віку або астенічних (крихких) пацієнтів. Хотілося б почути відповідь авторки на це запитання.

У ході дискусії варто більш детально обговорити питання про доцільність долучення до лікування пацієнтів із ПАГ з проявами МС мікроелемента магнію з піридоксином, що вивчалось в даному дослідженні. В цьому плані виявились додаткові або плейотропні ефекти такого комбінованого лікування - зменшення болю голови, відчуття швидкої втоми та порушення сну. Ці ознаки у підгрупах пацієнтів, які одночасно із лізиноприлом отримували магній-піридоксинний комплекс, минали скоріше, ніж у пацієнтів підгруп порівняння, які додатково не отримували магній-піридоксинний комплекс. Кращою у молодих пацієнтів із ПАГ та проявами МС виявилася динаміка критеріїв ментального та фізичного здоров'я. Такі результати підтверджені за показником OR (відношення шансів).

Неабияких результатів лікування вдалося досягти при дослідженні динамік профілів АГ. Йдеться про позитивну динаміку профілів non-dipper, over dipper та night picker при долученні до стандартної антигіпертензивної терапії (лізиноприл) макроелементу магнію. Раніше магній як засіб-доповнення до антигіпертензивної

терапії детально не вивчався. Отримані в цьому дослідженні результати є досить обнадійливі, а теоретично - обґрунтованими.

За результатами проведеного дисертаційного дослідження здобувачка ступеня доктора філософії Т.А.Іваницька зробила 5 добре обґрунтованих висновків, які повністю відповідають меті та завданням дослідження, відображають наукову новизну та підкреслюють теоретичне і практичне значення виконаної нею наукової праці. Найбільш вагомими для внутрішньої медицини є висновки, в яких декларуються раніше невідомі ознаки ПАГ з проявами МС. Це стосується певних скарг (швидка втома, розлади сну, порушення фізичного і ментального здоров'я), переважання гіпертриацилгліцеринемії над іншими фенотипами дисліпідемії, значимості клінічних ознак гіпомагніємії, варіабельності САТ, превалювання у досліджуваних пацієнтів гіпертензивних профілів “non dipper” та “over dipper”, їх перехід під впливом лікування (іАПФ+ магній-піридоксिनний комплекс) в профіль “dipper”, а також зменшення під впливом лікування у 2 рази частки пацієнтів із профілем “night picker”.

Практична значимість прорецензованої наукової праці відображена в 4-х рекомендаціях, які пропонуються з метою діагностики ПАГ із проявами МС в молодому віці та оптимізації базового антигіпертензивного лікування таких пацієнтів на етапі “крок-1”. Це стосується використання опитувальника SF-36, доцільності визначення абдомінального жиру методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, діагностики жорсткості і еластичності артеріальної стінки методом фазового трекінгу та оптимізації антигіпертензивної терапії шляхом долучення до ІАПФ магній-піридоксिनного комплексу. Рекомендації для реальної медичної практики добре обґрунтовані, чітко сформульовані, зауважень до їх змісту немає.

Перелік використаних джерел складається з 273 посилань на наукові праці останніх років та клінічні настанови.

Ступінь наукової достовірності та обґрунтованості положень і висновків дисертації

Представлена на рецензію кваліфікаційна наукова праця здобувачки ступеня доктора філософії Тетяни Іваницької демонструє високий рівень виконання наукового завдання та відмінне володіння методологією наукового дослідження, базуючись при цьому на принципах, класах та рівнях доказової медицини. Викладений в дисертації матеріал повністю відповідає меті та завданням дослідження. Поставлена мета досягнута, сформульовані завдання виконані повною мірою, на основі глибокого аналізу отриманих результатів зроблені чіткі висновки та добре обґрунтовані практичні рекомендації. Методологія виконання дисертаційної роботи обрана правильно з урахуванням можливого впливу додаткових факторів. Оптимальними для досягнення наукової мети є дизайн дослідження, рандомізація тематичних пацієнтів, спектр лабораторних та інструментальних досліджень. Методи описової та порівняльної статистики обрані відповідно до поставлених завдань. Проведений авторкою повноцінний аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання та наукова обґрунтованість висновків дисертації, вміння вступати в наукову дискусію засвідчують, що здобувачка Т.А. Іваницька повністю оволоділа компетенціями, необхідними для лікаря- професіонала і науково-педагогічного співробітника медичного університету зі ступенем доктора філософії.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Наукове дисертаційне дослідження проведено з дотриманням усіх етичних

норм і вимог, які стосуються біомедичних досліджень. У процесі роботи було дотримано принципів гуманного ставлення до пацієнтів відповідно до Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Гельсінської декларації щодо прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, чинного законодавства України, нормативних актів МОЗ України та положень Етичного кодексу лікаря України. Дотримання морально-етичних та біоетичних норм було підтверджено комітетом з біоетики Полтавського ДМУ. Усі учасники дослідження були поінформовані про його мету й методи, після чого надали письмову інформовану згоду на участь. Цитування у тексті дисертаційного дослідження та список використаної літератури оформлені згідно рекомендацій МОН України. Здобувачкою дотримано вимоги норм законодавства про авторське право.

У кваліфікаційній науковій праці Т.А.Іваницької **«Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень»**, представленій до разової спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету МОЗ України, на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та іншого виду порушень, які могли би поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою дисертаційного дослідження.

Висвітлення основних положень кваліфікаційної наукової праці в опублікованих наукових працях.

Результати, що отримані в дисертаційному дослідженні Т.А. Іваницької, оприлюднені у 14 наукових публікаціях, серед яких 5 публікацій – у фахових наукових журналах, включених до переліку, затвердженого МОН України; 2 статті, опубліковані у зарубіжних виданнях, що індексуються в міжнародній наукометричній базі Scopus. 7 робіт – опубліковані у матеріалах науково-практичних конференцій, симпозіумів і з'їздів/конгресів. Результати дослідження доповідалися на 6 науково-практичних конференціях, в тому числі на 3-х регіональних, 3-х всеукраїнських конференціях, в тому числі на 2 конференціях із міжнародною участю.

Завершеність дисертаційного дослідження. Зауваження до змісту та оформлення.

Представлена до захисту дисертація є оригінальним дисертаційним дослідженням, у якому, за сприяння наукового керівника, авторкою чітко сформульована мета та окреслені завдання, необхідні для досягнення мети наукової праці. Обрані методологічні підходи обґрунтовані і повною мірою відповідають меті та завданням дисертаційного дослідження. Ретельний аналіз і порівняння отриманих даних дозволили здобувачці ступеня доктора філософії Т.А.Іваницькій сформулювати статистично достовірні висновки, які узгоджуються з метою та завданнями. Авторкою підготовлені виважені практичні рекомендації, які мають важливе прикладне значення. Проведений всесторонній аналіз та узагальнення отриманих даних засвідчують, що прорецензована робота є завершеним самостійно виконаним дослідженням, в якому дано нове рішення актуального питання внутрішньої медицини, що стосується ПАГ із проявами МС в молодому віці.

Зауваження до дисертаційного дослідження

В цілому робота виконана на високому науковому та методологічному рівнях. Принципових зауважень щодо змісту дисертації немає.

Проте, слід зазначити наступне:

1. В матеріалах дисертаційного дослідження присутні деякі орфографічні та стилістичні неточності ,недоречні висловлювання: тригліцериди замість триацилгліцерини; ліпопротеїни високої,низької та дуже низької “щільності” замість “густини”; вжитий термін “гіпертоніки” мав би звучати як “хворі на артеріальну гіпертензію”; “головний біль” замість “біль голови”, не всі скорочення вказані в “Переліку умовних скорочень” (наприклад “FAT”); деякі скорочення є не зовсім коректними (наприклад “VarCAT” - варіабельність систолічного артеріального тиску).
2. У проведеному дисертаційному дослідженні недостатньо уваги надається гендерним характеристикам у перебігу ПАГ і МС, хоча авторка зазначає нижчі показники якості життя у жінок. Детальніший аналіз міг би поглибити розуміння цих особливостей.
3. Обмежена тривалість спостереження (3 місяці) не дозволяє оцінити довгострокові ефекти запропонованої терапії. Подальші дослідження могли б підтвердити стійкості результатів.

Однак зроблені зауваження ні в якій мірі не знижують в цілому позитивної оцінки дисертаційного дослідження, його важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

В процесі ознайомлення з дисертаційним дослідженням виникли наступні запитання, на які варто отримати відповіді здобувачки.

1.Чи узгоджується проведене оригінальне дослідження із концепціями EVA and SUPERNOVA (EarlyVascularAging and SUPERNORMAL Vascular Aging); раннє судинне старіння – висока жорсткість артерій, супернормальне судинне старіння – низька жорсткість артерій?.

2. Чи корелюють дослідження пружно-еластичних властивостей судинної стінки за методом фазового трекінгу, який використаний в даному дослідженні, із визначенням серцево-гомількового судинного індекса (cardio-ankle vascular index - CAVI)?

[дослідження Shirai K., et al, 2015 A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) DOI:10.5551/jat.13.101/].

3. Як саме пояснюється “перепрофілізація” патологічних профілів “Non-dipper” та “Over dipper” у профіль “Dipper” за даними добового моніторування АТ на тлі проведеного лікування?

4 .Чим обумовлений вибір магній- піридоксिनного комплексу для ад’ювантної терапії пацієнтів молодого віку з первинною АТ та проявами МС?

5.Які побічні ефекти методу двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії?.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів кваліфікаційної наукової праці у лікарській практиці.

Запропонований підхід до діагностики абдомінального ожиріння за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії може покращити виявлення абдомінального ожиріння на ранніх етапах. Використання магній-піридоксिनного комплексу як ад’ювантної терапії є перспективним для корекції

метаболических і судинних порушень та зниження серцево-судинного ризик у пацієнтів молодого віку за “повного” МС. Отримані здобувачкою результати дисертаційного дослідження доцільно впроваджувати у навчальні програми підготовки здобувачів освіти- магістрів, докторів філософії, кандидатів та докторів медичних наук, а також в практику лікарів-терапевтів, лікарів загальної практики- сімейної медицини та ендокринологів.

ВИСНОВОК

Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць Т.А. Іваницької дає підстави зробити висновок, що кваліфікаційна наукова праця за темою: **«Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень»**, виконана під науковим керівництвом професора Казакова Ю.М. і представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я), є завершеним, самостійно виконаним науковими дослідженнями, яке має наукову новизну, теоретичне та практичне значення, в якому дано нове рішення актуального питання щодо доцільності встановлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу первинної артеріальної гіпертензії на у пацієнтів молодого віку за умов наявності проявів метаболічного синдрому та щодо оптимізації медикаментозної терапії таких пацієнтів шляхом впливу на такі важливі патогенетичні ланки, як пружно-еластичні властивості артеріальної стінки з ідентифікованою високою жорсткістю артерій, “нічними” профілями гіпертензії, підвищеним триацилгліцерин-глюкозний індексом, показниками низької якості життя, фізичного та ментального здоров'я.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій наукова праця Іваницької Т.А. **«Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень»** відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 із змінами та доповненнями від 12 січня 2022 року «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та Наказу Міністерства освіти і науки України N 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її авторка – лікар Іваницька Тетяна Анатоліївна заслуговує присвоєння їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
та медсестринства ІФНМУ, Заслужений діяч
науки і техніки України, Лауреат Ордена
Святого Пантелеймона, д. мед. н., професор

Нестор СЕРЕДЮК