



РЕЦЕНЗІЯ

завідуючої кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора РЯБОКОНЬ Олени В'ячеславівни на дисертаційну роботу на дисертаційну роботу ПАНАСЕНКО Марії Олександрівни «Удосконалення прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування», подану до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 17.600.077 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, що створена наказом ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України від 28.03.2024 № 129, на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Множинна мієлома (ММ) є однією з найпоширеніших форм хронічних лімфопроліферативних захворювань. За останні десять років значно зросла поширеність множинної мієломи в Україні. Один із можливих негативних наслідків протипухлинного лікування - це можливість розвитку серцево-судинних захворювань. Суттєві успіхи досягнуті в лікуванні множинної мієломи, проте залишається високою частота виникнення ускладнень, що може бути пов'язано з перебігом множинної мієломи, з новітньою терапією мієломи та з наявністю коморбідної патології у пацієнтів. Важливим кроком є визначення проявів токсичності на доклінічному етапі.

Труднощі у прогнозуванні віддалених кардіоваскулярних результатів протипухлинного лікування призводять до недоліків у діагностиці серцево-судинних захворювань. Як наслідок, недостатній рівень визначення прогнозу виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій, які розвиваються після протипухлинного лікування множинної мієломи зумовив вектор нашого дослідження.

Таким чином, тема дисертаційної роботи Панасенко Марії Олександрівни «Удосконалення прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування», яка присвячена вивченню саме цих питань, є актуальною, результати проведених досліджень мають як теоретичне, так і практичне значення.

Саме тому розглянута робота, головною метою якої є підвищити ефективність прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування на підставі з'ясування особливостей структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя та діагностичної значущості біологічних маркерів.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 3 на тему: «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості



оптимізації лікування» (№ 0121U112262). У межах визначеної теми дисертантом особисто виконано підбір, клінічне та лабораторне обстеження, спостереження у динаміці та лікування пацієнтів на множинну мієлому. Панасенко М.О. є співвиконавцем зазначеної НДР.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість. Отримано нові наукові дані щодо ролі маркерів кардіальної механічної напруги та ризику тромбозу у формуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування. Встановлені порогові плазмові рівні маркеру кардіальної механічної напруги (sST2– 28,5 нг/мл) та маркеру ризику тромбозу (P-селектину – 67,0 нг/мл), і перевищення цих рівнів пов'язане зі збільшенням ризику розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування упродовж 12 місяців.

Доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність sST2 (62,2% і 91,4%) перевищує прогностичний потенціал P-селектину (39,4% і 78,4%) та їх комбінації (48,2% і 86,1%) у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 12 місяців у хворих на ММ після протипухлинного лікування. Взаємозв'язки між зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між sST2 і P-селектином ($r=+0,48$; $p<0,05$).

Встановлено, що після проведення протипухлинного лікування у пацієнтів з множинною мієломою спостерігається порушення структурно-функціонального стану серця. Це проявляється у втраті нормального регіонального скорочення та діастолічної функції лівого шлуночка, а також в зниженні варіабельності серцевого ритму через порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Крім того, порівняно зі здоровими особами, спостерігається зниження основних показників якості життя, виявлене за допомогою опитувальників SF-36 та QOL-CS.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі з'ясована роль sST2, P-селектину як маркерів прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Запропонована прогностична модель оцінки ризику появи серцево-судинних подій у хворих після протипухлинного лікування.

Можливі галузі застосування: Заклади практичної медицини: гематологічні, терапевтичні, кардіологічні відділення (обласних, міських, районних лікарень).

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи терапевтичних, кардіологічних і гематологічних відділень КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя).

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову діяльність гематологічного відділення Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя), кафедри внутрішніх хвороб ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя), кардіологічного відділення КНП «ПЧМЛ» (м. Черкаси), терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня №6» Запорізької міської



ради (м. Запоріжжя), терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), гематологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (м. Ужгород).

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота Панасенко М.О. викладено на 218 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (із них кирилицею – 18, латиницею – 123), та додатків. Роботу ілюстровано 66 таблицями, 13 рисунками. Дисертаційна робота написана державною мовою.

Вступ викладено послідовно та аргументовано. Обґрунтовано доцільність проведення дослідження, сформульовано мету і завдання, наведені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів роботи, дані апробації отриманих результатів.

У **розділі 1** дисертант викладає недостатньо вивчені аспекти щодо обраної теми дисертації, відображає усі вибрані напрямки досліджень для досягнення поставленої мети, що обґрунтовує необхідність та доцільність проведення даного наукового дослідження.

У **розділі 2** представлена клінічна характеристика респондентів, дизайн дослідження, детально описано статистичні методи обробки даних та розкриті методи обстеження студентів, критерії включення та виключення. Обсяг вибірки пацієнтів з множинною мієломою достатній для отримання достовірних даних.

У **розділі 3** автором надані результати структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Досліджено вегетативну регуляцію серцевого ритму у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Встановлено, що пацієнти, які були включені до дослідження з множинною мієломою, демонстрували значно нижчу якість життя у порівнянні з практично здоровими особами, як вказують дані опитувальників SF-36 і QOL-CS.

У **розділі 4** представлені результати визначення вмісту біологічних маркерів та взаємозв'язки між біологічними маркерами та кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування впродовж 12 місяців спостереження. Проведена детальна оцінка вмісту sST2 та зв'язок з кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування, а також P-селектину. Таким чином, встановлено, що рівні біомаркерів sST2 та P-селектину були більшими у всіх хворих на множинну мієлому в порівнянні з групою контролю, а також показники біомаркерів були вищі у групі хворих на множинну мієлому з кардіоваскулярними подіями, ніж у групі хворих на множинну мієлому без кардіоваскулярних подій. Кореляційний аналіз установив прямі взаємозв'язки середньої сили між sST2 і P-селектином ($r=+0,49$; $p<0,05$).

У **розділі 5** дисертантом детально обґрунтовано пошук нових елементів



прогнозу кардіоваскулярного ризику у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування. На основі результатів розділу було розроблено алгоритм для ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій на основі прогностичної моделі ризику кардіоваскулярних подій та їх профілактичного лікування у пацієнтів з множинною мієломою після протипухлинного терапії.

Результати кожного розділу достатньо опубліковані, про що свідчить список робіт після кожного розділу.

Розділ «**Аналіз та узагальнення результатів**» логічно та послідовно завершує дисертаційне дослідження. Автором проведено підсумки дисертаційної роботи, які зіставлені з отриманими результатами інших досліджень.

Висновки дисертації логічно випливають із результатів дослідження, конкретні, обґрунтовані, містять наукову новизну та практичне значення.

Практичні рекомендації змістовні, мають конкретне застосування у практичній діяльності терапевтичних відділень і навчальному процесі медичних закладів вищої освіти України

Перелік використаних джерел оформлений відповідно до вимог наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. та містить 141 джерела. Кількість джерел є достатньою і вказує на те, що зміст дисертації базується на ґрунтовному інформаційному пошуку у ракурсі визначеної проблеми.

В **Додатках** представлено: копії актів впровадження за результатами дослідження, список опублікованих праць за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, що сприяє легкому сприйняттю представленого матеріалу.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, захищених за темою дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 10 статей, серед яких 7 - у фахових наукових виданнях України (3 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 3 тези у матеріалах конгресів та конференцій.

Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджуються комплексним підходом до вирішення поставлених задач, достатньою кількістю студентів-медиків, включених в дослідження, сучасною статистичною обробкою отриманих результатів, що переконливо доводить достовірність отриманих даних та дозволили повністю виконати поставлені завдання, які сформульовано відповідно до мети досліджень.

Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, автором повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації.



Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини.

Представлені в роботі результати та сформульовані на їх підставі наукові положення і висновки оцінюються мною як обґрунтовані та достовірні.

Таким чином, дисертаційна робота Панасенко Марії Олександрівни відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. Порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі не виявлено.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення. Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи Панасенко М.О. немає, проте є окремі недоліки, а саме: у роботі зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки, проте вищезазначені зауваження не є принциповими і впливають на наукову новизну та практичну цінність роботи.

Для уточнення окремих положень хотілося б отримати відповідь на наступні запитання:

1. В мене питання по клінічній характеристиці хворих, які перенесли коронавірусну інфекцію, якого саме ступеню тяжкості вони були та як проводилась діагностика (COVID-19)?

2. В чому причина на вашу думку збільшення ризику кардіоваскулярних подій у хворих, які в анамнезі мали коронавірусну інфекцію (COVID-19)?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Панасенко Марії Олександрівни «Удосконалення прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування», є завершеним самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами) та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Олена РЯБОКОНЬ

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



0486103098199267



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Рябокони Олена Вячеславівна 2652104121;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2652104121;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000019863F00D1E15402;
Видає кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надає електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 08:57 06.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надає електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 08:57 06.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надає електронних довірчих послуг)