



7922299642605552

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету МОЗ України ХАНЮКОВА Олексія Олександровича на дисертаційну роботу КОНОВАЛОВОЇ Марії Олександрівни «Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з анемією», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.074 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету від 11 березня 2024 року № 98 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Незважаючи на досягнення науково-технічного прогресу у медичній сфері, хвороби системи кровообігу залишаються однією із головних проблем світової спільноти, спричиняючи близько 65-67% всіх смертей. Провідну позицію в їх структурі займає ішемічна хвороба серця (ІХС), яка є причиною смерті у 7 з 10 випадків. На клінічний перебіг ІХС негативно впливає супутня патологія, в тому числі залізодефіцитна анемія (ЗДА), поширеність якої неухильно зростає із віком. У хворих на ІХС низький рівень заліза, навіть при відсутності змін клінічної гемограми, асоційований із підвищенням серцево-судинного ризику, розвитком нестабільних форм стенокардії, зниженням якості життя, погіршенням прогнозу.

При наявності анемії спостерігаються компенсаторні зміни кардіогемодинаміки, які при тривалому перебігу анемії стають незворотними та супроводжуються вираженими структурно-функціональними порушеннями міокарда. Негативного впливу зазнає також електрична та вегетативна активність серця. Проте особливості змін кардіогемодинаміки,



електричної активності серця та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з супутньою анемією потребують уточнення.

Відповідно до вітчизняних та міжнародних рекомендацій оптимальним маркером ЗДА є феритин – білок, який відображає тканинні запаси заліза в організмі, проте його концентрація може підвищуватись при наявності вогнищ хронічного запалення, що значно ускладнює діагностику ЗДА у коморбідних кардіологічних пацієнтів. Тому даній категорії хворих рекомендовано додатково розраховувати рівень насичення трансферину залізом. Визначення обох маркерів дозволяє ретельніше проаналізувати стан заліза в організмі та ідентифікувати пацієнтів на різних стадіях ЗД. Водночас літературні дані щодо взаємозв'язків ферокінетичних показників та клінічних особливостей ІХС містять суперечливі результати, а отже потребують подальшого вивчення.

Національні та європейські рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та анемією рекомендують для відновлення запасів заліза надавати перевагу внутрішньовенним формам через їх вищу біодоступність. Для зменшення клінічної симптоматики ІХС, зокрема інтенсивності ангінозних нападів, доцільним є призначення метаболічних препаратів антиішемічної дії, наприклад, триметазидину. Однак ефективність застосування базисної терапії із включенням комбінації внутрішньовенно заліза (ІІІ) гідроксид сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС та ЗДА на сьогодні вивчено недостатньо.

Узагальнюючи наведене вище, дисертаційна робота Коновалової М.О., яка присвячена вивченню саме цих питань, є актуальним науковим дослідженням.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної



медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ за темою: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0118U007138, термін виконання 2019-2023 рр.). Авторка є співвиконавицею теми.

Наукова новизна результатів досліджень

Наукова новизна отриманих результатів дослідження не викликає сумнівів. Так, за результатами ретроспективного етапу роботи авторкою доповнено наукові дані про поширеність та форми анемічного синдрому серед хворих на ІХС, вперше констатовано негативний вплив анемії середньої важкості на розвиток комбінованої критичної кардіоваскулярної події у хворих на ІХС протягом однорічного спостереження.

На проспективному етапі дисертаційної роботи у хворих на ІХС із супутнім залізодефіцитом (ЗД) різного ступеня важкості, аспіранткою вперше було встановлено зростання вираженості патологічних змін серцевої геометрії прямо пропорційно прогресуванню сидеропенічних розладів, розширено наукові уявлення про стан вегетативної нервової системи (ВНС) у вищевказаної категорії хворих.

Серед хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, вперше спостерігали достовірне зменшення рівня фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії, негативний вплив його низького рівня на розвиток гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, дисбалансу вегетативної нервової системи, а також зменшення тканинних резервів заліза в організмі переважно за рахунок феритину.

Авторкою було уточнено взаємозв'язки між показниками клінічної гемограми, ферокінетичного балансу, рівнем фетуїну-А та станом кардіального ремоделювання, варіабельності серцевого ритму. Додатково в дисертаційній роботі вивчено ефективність базисної терапії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС та ЗДА та вперше встановлено, що її застосування сприяє нормалізації



показників гемоглобінового фонду, обміну заліза, підвищенню рівня фетуїну-А, покращенню стану геометрії серця, електричного та вегетативного балансу.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення виконаної дисертаційної роботи полягає в розширенні наукових даних щодо клінічних, ішемічних, електричних вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, показників ферокінетики, рівня фетуїну-А, їх взаємозв'язків зі ступенем ЗД, ризиком прогресування та динаміки під впливом комбінованої терапії у хворих на ІХС, асоційовану із ЗД різного ступеня важкості.

Теоретичні засади дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, кафедри внутрішніх хвороб №1 та симуляційної медицини, кафедри внутрішніх хвороб №2, кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри терапії, кардіології та неврології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що аспіранткою обґрунтовано необхідність визначення показників обміну заліза у хворих на ІХС для діагностики ЗД та його фармакологічного лікування. Даній категорії хворих рекомендовано дослідження концентрації сироваткового фетуїну-А, як маркера, що пов'язаний із патологічними змінами серцевої геометрії, вегетативною дисфункцією та прогнозуванням перебігу ІХС. Дисертанткою розроблено та аргументовано доцільність



включення до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у лікування хворих на ІХС та ЗДА, що нормалізує гематологічний та ферокінетичний баланси, структурно-функціональний та вегетативний стани серця.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність стаціонарного відділення КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, амбулаторії №6 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» Запорізької міської ради, КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці, кардіологічного відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», відділення внутрішніх хвороб №2 КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2».

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертанткою було проведене комплексне, методологічне двоетапне дослідження, отримані результати якого повністю відповідають поставленій меті та завданням.

Перша частина дисертаційної роботи присвячена ретроспективному аналізу поширеності та структури анемічного синдрому у хворих на ІХС (n=900) та оцінці його впливу на частоту та спектр кардіоваскулярних подій, які виникають у даної категорії хворих (n=91). На другому проспективному етапі аспіранткою проведено комплексне обстеження хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги (n=102) із супутніми порушеннями обміну заліза, або без них. Для визначення референтних значень лабораторних показників до дослідження було залучено 30 практично здорових осіб. В роботі також проаналізовано ефективність лікування хворих на ІХС та ЗДА із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, для цього хворих на ІХС та ЗДА поділили на 2 підгрупи: I підгрупа отримувала стандартну базисну терапію ІХС та ЗДА, II підгрупа –



отримувала базисну терапію ІХС та анемії із додаванням вищезгаданих препаратів.

В роботі використано сучасні лабораторні та інструментальні методи дослідження на метрологічно повіреному обладнанні, отримані результати оцінено згідно із новітніми рекомендаціями. Статистична обробка даних проведена в ліцензованій програмі «Statistica 13.0» із порівнянням залежних та незалежних груп спостереження, кореляційним аналізом та розрахунком відносного ризику. Проведені дослідження дозволені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету у відповідності до правил ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України.

Таким чином, наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, є достовірною та відповідає критеріям присудження ступеня доктора філософії.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Поставлені наукові завдання повністю вирішено на високому науково-методичному рівні із значним рівнем самостійного виконання дисертаційної роботи. Авторкою проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення наукового дослідження. Аспірантка особисто здійснила набір пацієнтів, їх фізикальне та інструментальне обстеження, провела забір крові для лабораторних методів діагностики. Дисертантка самостійно призначала лікування та контролювала його ефективність. Самостійно створила базу даних пацієнтів, статистично опрацювала та проаналізувала результати проведених досліджень, написала всі розділи дисертації, на їх основі сформулювала основні положення та висновки, оформила текстове представлення дисертаційної роботи. Авторка



особисто або в співавторстві із науковим керівником – проф., д. мед. н. Михайловською Н.С., підготувала наукові матеріали до публікації.

Отже, Коновалова М. О. оволоділа методологією наукової діяльності та набула навичок дослідниці, які необхідні для присудження ступеня доктора філософії і відповідають вимогам вищої освіти третього освітньо-наукового рівня за спеціальністю 222 «Медицина».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота побудована за класичною структурою (анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації), викладена на 208 сторінках друкованого тексту. У списку літератури зазначено 259 джерел (57 – кирилицею, 202 – латиницею). Робота проілюстрована 18 рисунками, цифрові дані представлено у 21 таблиці, що забезпечує наочність поданого матеріалу. Додаткові матеріали включають перелік опублікованих за темою дисертації наукових праць, акти впровадження в заклади охорони здоров'я та вищої медичної освіти України, відомості щодо апробації результатів дослідження.

У вступі дисертанткою обґрунтовано актуальність обраної для дослідження теми, сформульовано мету та завдання дослідження, представлено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок та дані про апробацію результатів проведеної роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» займає 25 сторінок друкованого тексту та 4 підрозділи. Він розкриває останні наукові уявлення про ІХС, асоційовану з анемічним синдромом, спираючись на дані українських та зарубіжних дослідників. Аспіранткою описано етіопатогенетичну структуру анемічного синдрому, динаміку структурно-функціональних та вегетативних змін серця у хворих на ІХС із супутньою анемією. Окремий підрозділ присвячено ролі показників обміну заліза та рівню фетуїну-А у клінічному перебігу ІХС.



Також авторкою детально описано сучасні стандарти лікування ІХС, поєднаної із ЗДА.

Розділ 2 «Матеріали та методи» описує характеристику включених в дослідження хворих, методи їх лабораторно та інструментального обстеження, статистичної обробки даних та займає 19 друкованих сторінок.

Розділи 3-6 висвітлюють результати власних наукових досліджень на 64 сторінках. Розділ 3 «Поширеність, структура та клініко-анамнестичні особливості анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця за даними ретроспективного аналізу» містить аналіз поширеності та структури анемічного синдрому та особливості карідоваскулярних подій у хворих на ІХС.

Розділ 4 «Стан кардіального ремоделювання, електричні, ішемічні та вегетативні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту» описує результати ехокардіоскопії та моніторингу ЕКГ за Холтером у хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД.

Розділ 5 «Клініко-патогенетична роль фетуїну, лабораторних показників обміну заліза та їх динаміка під впливом лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з різним ступенем залізодефіциту» має 2 підрозділи. Перший з них розкриває зміни клінічної гемограми, ферокінетичного балансу та рівня фетуїну-А у хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД та відображає взаємозв'язки даних лабораторних показників зі станом кардіального ремоделювання та вегетативного балансу. Другий підрозділ досліджує клінічну ефективність комплексного лікування із включенням до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у лікування хворих на ІХС, що перебігає на тлі ЗДА.

У розділі 6 на 14 сторінках дисертанткою виконано аналіз та узагальнення результатів дослідження, їх порівняння із науковими літературними даними.



7922299642605552

Сформульовані аспіранткою висновки чіткі, закономірно впливають із отриманих результатів відповідно до поставленої мети та завдань. Практичні рекомендації, засновані на викладеному матеріалі, доцільні й актуальні.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час перевірки дисертаційної роботи не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації, фабрикації даних та інших видів академічної недоброчесності.

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

Результати дослідження повністю представлено у 33 наукових публікаціях. Основні наукові положення надруковано у 5 статтях у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science. Наукові праці апробаційного характеру представлені 19 тезами у матеріалах конференцій та конгресів. Додатково матеріали дисертації відображають 8 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференцій та конгресів, та 1 стаття у фаховому виданні України категорії Б.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

За час аналізу дисертаційної роботи знайдено поодинокі граматичні та пунктуаційні помилки, які не зменшують наукової цінності проведеного дослідження.

В порядку дискусії, маю ряд запитань до авторки:

1. Інтенсивність кардіального ремоделювання зростає прямо пропорційно прогресуванню сидеропенії у хворих на ішемічну хворобу серця. Як ви можете пояснити такий взаємозв'язок?

2. Чим зумовлено негативний вплив низької концентрації фетуїну-А на розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, діастолічної дисфункції та вегетативного дисбалансу?



7922299642603552

3. Чим був обумовлений позитивний ефект на електричну активність міокарда комбінованого лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Коновалової Марії Олександрівни є завершеним науковим дослідженням, яке виконано із застосуванням сучасних методик обстеження пацієнтів та статистичної обробки, має беззаперечну наукову новизну та практичне значення, достатньо висвітлено в публікаціях та апробовано на науково-практичних конференціях.

Таким чином, дисертаційна робота Коновалової М.О. «Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з анемією» повністю 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 та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її авторка Коновалова Марія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини 3

Дніпровського державного медичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Олексій ХАНЮКОВ

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;



7922299642605552



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ХАНЮКОВ ОЛЕКСІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2767909239;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2767909239;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E504000000B7E6C100EDF22904;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 09:12 15.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 09:12 15.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)