



РЕЦЕНЗІЯ

завідувача кафедри внутрішніх хвороб 3

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ

України, доктора медичних наук, професора

ДОЦЕНКО Сергія Яковича

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

Протягом багатьох років серцево-судинна патологія, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), залишається провідною причиною смертності й одним із основних чинників інвалідизації світової популяції. Відповідно до даних ВООЗ саме ІХС спричиняє 16% від загальної кількості смертей у світі. Водночас у 15-20% хворих на ІХС виявляють анемію та латентний дефіцит заліза. Обидва стани асоційовані із погіршенням прогнозу, зниженням якості життя та функціональних можливостей пацієнтів. Слід зазначити, що розвиток анемії та дефіциту заліза у хворих на ІХС – багатогранний та мультифакторний процес, причинами якого можуть стати як і безпосередній дефіцит екзогенного заліза, так і наявність хронічного запального процесу, який супроводжується утворенням прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлини- α і т.д).

Відомо, що наявність анемії та сидеропенії веде до змін геометричних та функціональних характеристик серцево-судинної системи, зокрема



гіпертрофії міокарду, розвитку систолічної та діастолічної дисфункції, ремоделюванню судин еластичного типу. Також анемія негативно впливає на стан вегетативної нервової системи за рахунок порушення симпатопарасимпатичного балансу, що супроводжується порушеннями ритму та провідності. Проте недостатньо даних щодо вегетативних та структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при коморбідному перебігу ІХС та анемічного синдрому. На сьогодні відомо про спільні механізми прогресування ІХС та анемії за участі маркерів сидеропенії, прозапальних цитокінів, специфічних глікопротеїнів. Однак дані досліджень мають суперечливі результати, а отже потребують подальшого вивчення.

Відновлення запасів заліза у пацієнтів кардіологічного профілю є одним із найважливіших компонентів лікування. Відповідно до оновлених рекомендацій Американської медичної асоціації та Європейського товариства кардіологів оптимальним способом введення препаратів заліза є внутрішньовенний, оскільки внаслідок наявної ХСН ішемічного генезу всмоктування пероральних форм може бути ускладненим. Однак замало даних щодо переваги тієї чи іншої внутрішньовенної форми заліза для корекції анемії та залізодефіцитних станів у хворих на ІХС.

Враховуючи вищесказане, запропонована до розгляду дисертаційна робота Коновалової М.О., вирішує актуальне науково-практичне завдання сучасної внутрішньої медицини.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з планом 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

На підставі результатів ретроспективного етапу дослідження доповнено наукові дані щодо поширеності та структури анемічного синдрому у хворих на ІХС та вперше встановлено негативний вплив анемії середнього ступеня важкості на розвиток комбінованої критичної події серед осіб із ІХС протягом року спостереження.

Відповідно до результатів проспективної частини дисертаційної роботи вперше встановлено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім залізодефіцитом зростає прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії, доповнено наукові дані щодо стану ВНС у даної категорії хворих. Вперше виявлено, що у хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, спостерігається достовірне зменшення концентрації фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії. Вперше продемонстровано, що низький рівень фетуїну-А при ІХС та ЗД підвищує ризик розвитку гіпертрофії ЛШ, діастолічної дисфункції ЛШ, вегетативного дисбалансу, а також ризик зменшення тканинних запасів заліза в організмі за рахунок феритину. Уточнено взаємозв'язки між показниками клінічної гемограми, ферокінетики, фетуїну-А та станом геометрії міокарду, варіабельності серцевого ритму. Авторкою підтверджено, що включення до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС та ЗДА сприяє нормалізації показників клінічної гемограми, обміну заліза та підвищенню концентрації фетуїну-А, поліпшенню структурно-функціонального, електричного та вегетативного стану серця.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Авторкою аргументовано доцільність визначення основних показників ферокінетичного балансу серед хворих на ІХС з метою своєчасного виявлення залізодефіциту різного ступеня важкості та його подальшої медикаментозної корекції. Рекомендовано даній категорії хворих досліджувати рівень



сироваткового фетуїну-А, як біомаркера, пов'язаного із кардіальним ремоделюванням, вегетативним дисбалансом та прогнозом хворих.

Розроблено та впроваджено в практичну діяльність амбулаторних та стаціонарних закладів охорони здоров'я спосіб лікування хворих на ІХС із залізодефіцитною анемією шляхом включення до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину для покращення показників клінічної гемограми та обміну заліза, структурно-функціонального та вегетативного стану серця. Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес закладів вищої медичної освіти України.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані у дисертаційній роботі, отримані на підставі двоетапного клінічного дослідження. На першому етапі для встановлення поширеності та структури анемічного синдрому серед хворих на ІХС проведено ретроспективний аналіз 900 медичних карток стаціонарних хворих на ІХС, які знаходились на лікуванні у терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня №4» ЗМР протягом 2016 – 2019 рр. З метою оцінки впливу супутнього анемічного синдрому на клінічний перебіг ІХС було відібрано 91 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруги ІІ-ІІІ ФК (чоловіків – 42, жінок – 49, середній вік – 70 (49; 93)), яких було поділено на 2 групи: основну групу (n=46) склали хворі на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною) легкого та середнього ступеня важкості, групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без анемії.

У другий проспективний етап дослідження було включено 102 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги ІІ-ІІІ ФК (чоловіків – 39, жінок – 63, вік – 68 (60; 72) років), яких було розподілено на 4 клінічні групи: І групу (n=28) склали хворі із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступеня важкості, ІІ (n=15) – із абсолютним латентним залізодефіцитом (ЗД), ІІІ (n=14) – із функціональним латентним ЗД, ІV групу



порівняння (n=45) – хворі на ІХС без порушень ферокінетики. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком 67,0 (60,0; 71,0) років, з них 15 чоловіків і 15 жінок. При подальшому спостереженні серед хворих на ІХС та ЗДА виділено 2 підгрупи: I підгрупа – 14 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС та ЗДА, II підгрупа – 14 хворих, які отримували базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину за схемою. За віком, характером супутньої патології, кількістю спостережень групи репрезентативні.

Використані методи дослідження – сучасні та різнопланові, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Комплексний статистичний аналіз включав порівняння залежних та незалежних груп, кореляційний аналіз та розрахунок відносного ризику для оцінки прогностичної значущості показників. Методологічний підхід обрано вірно, опис отриманих результатів відповідає сучасним поглядам та вимогам. Робота узгоджена з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, виконана на метрологічно повіреному обладнанні.

Отже, викладені у дисертаційній роботі положення, результати, висновки та практичні рекомендації повністю відображають результати проведеного дослідження, є вірогідними та науково-обґрунтованими.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Достатня кількістю хворих, включених в наукове дослідження, сучасні лабораторні методи, сучасна статистична обробка отриманих результатів, довела достовірність отриманих даних та дозволила повністю виконати поставлені метою дослідження завдання, що підтвердило ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій. Авторка комплексно підійшла до вирішення поставленої мети та завдань, що дозволило детально розкрити суть питання, яке вивчалось, а також обґрунтувати практичні рекомендації. Дизайн проведеного дослідження



відповідає сучасним вимогам та принципам доказової медицини. Наведені в дисертаційній роботі результати, визначені на основі їх аналізу наукові положення та висновки, оцінюю як достатньо обґрунтовані та достовірні.

Таким чином, дисертаційна робота Коновалової Марії Олександрівни виконана відповідно до основних вимог до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота має типову структуру та викладена на 208 сторінках комп'ютерного тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 259 джерел, з них 57 - кирилицею та 202 латиною. Додатки включають наукові праці, опубліковані за темою дисертації, 13 актів впровадження в заклади охорони здоров'я та вищої медичної освіти України, відомості про апробацію результатів дисертації. Робота проілюстрована 18 рисунками, цифрові дані наведено у 21 таблиці.

У вступі аспіранткою обґрунтовано актуальність обраної теми та доцільність проведеного дослідження, сформульовано мету та завдання, викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, визначено особистий внесок у роботу, представлено дані щодо апробації результатів та структури дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із чотирьох підрозділів, висвітлює сучасні уявлення про ішемічну хворобу серця, коморбідну з анемічним синдромом, базуючись на даних актуальних українських та зарубіжних наукових джерел. У ньому детально описані структура та етіопатогенетичні механізми розвитку анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця, особливості клінічного перебігу даної коморбідної патології. Наведені дані міжнародних та вітчизняних досліджень щодо вегетативних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ІХС,



асоційовану із залізодефіцитною анемією. Висвітлено роль ферокінетичного дисбалансу при ІХС та сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної із залізодефіцитною анемією.

Розділ 2 складається з трьох підрозділів, представляє характеристику обстежених хворих та методів дослідження. Підрозділ 2.1 містить критерії розподілу пацієнтів на групи та підгрупи, вікову та клінічну характеристику досліджуваних груп та групи контролю. У підрозділі 2.2 наведено методики проведених біохімічних, імуноферментних та інструментальних досліджень. Підрозділі 2.3 присвячено опису статистичних методів, що були використані у дисертаційній роботі.

У розділах 3-6 представлені результати власних досліджень. Розділ 3 складається з двох підрозділів: підрозділ 3.1 містить дані щодо поширеності та структури анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця за даними ретроспективного аналізу; підрозділ 3.2 присвячено особливостям виникнення кардіоваскулярних подій у хворих даної категорії протягом однорічного спостереження.

У двох підрозділах розділу 4 наведено структурно-функціональні зміни серця за даними ехокардіоскопії, особливості електричної активності серця, ішемічних порушень та змін варіабельності серцевого ритму за результатами добового моніторування за Холтером залежно від ступеня супутнього залізодефіциту.

У розділі 5, який складається з двох підрозділів, висвітлено клініко-патогенетичну роль фетуїну-А, лабораторних показників обміну заліза та їх динаміку під впливом комбінованого лікування у хворих на ІХС із різним ступенем залізодефіциту. В підрозділі 5.1 наведено зміни клінічної гемограми, ферокінетичного балансу та рівня фетуїну-А залежно від ступеня залізодефіциту. Вищевказані показники досліджували у хворих усіх груп спостереження та у групі контролю. У даному підрозділі висвітлено дані щодо взаємозв'язку біомаркерів із вегетативними та структурно-функціональними параметрами серцево-судинної системи у хворих на ІХС, коморбідну із



залізодефіцитом та визначено прогностичну цінність вказаних біомаркерів за результатами аналізу відносного ризику. Підрозділ 5.2 присвячено дослідженню клінічної ефективності комплексного лікування із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у лікування хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну із залізодефіцитною анемією шляхом оцінки динаміки параметрів клінічної гемограми, ферокінетичного балансу, структурно-функціональних показників серця, показників електричної активності серця та варіабельності серцевого ритму у підгрупах спостереження через 3 місяці лікування.

У розділі 6 дисертанткою представлено підсумкове узагальнення отриманих результатів та їх зіставлення з науковими положеннями літературних джерел.

Висновки сформульовані чітко, є конкретними і обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження. На підставі отриманих наукових положень сформульовано 3 практичних рекомендації, які логічно завершують роботу.

Дисертація являє собою завершене наукове дослідження, актуальність, наукова та практична значущість якого не викликає сумнівів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

В процесі рецензування дисертаційної роботи не було встановлено фактів порушення академічної доброчесності.

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

Результати дослідження у повному обсязі представлено у 33 наукових публікаціях. Основні наукові положення наведено у 5 статтях у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science. Наукові праці апробаційного характеру представлено 19 тезами у матеріалах конференцій та конгресів. Додатково відображають матеріали дисертації 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

Загальна оцінка роботи позитивна, зустрічаються окремі стилістичні та граматичні помилки (с. 42, 47); 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» переобтяжений табличним матеріалом.

У порядку уточнення окремих положень хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Які патофізіологічні особливості фетуїну-А дозволяють пов'язати між собою ІХС та залізодефіцитну анемію?
2. За якими діагностичними алгоритмами в проспективному етапі дослідження було виключено пацієнтів із іншими видами анемії?
3. Які препарати базисної терапії отримували хворі на ІХС та супутню залізодефіцитну анемію?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Коновалової Марії Олександрівни представляє собою завершене наукове дослідження, яке виконано із застосуванням сучасних методик обстеження пацієнтів та статистичної обробки, має беззаперечну наукову новизну та практичне значення, отже дозволяє вирішити актуальне завдання внутрішньої медицини, а саме підвищити ефективність діагностичних та лікувальних підходів при ішемічній хворобі серця, що перебігає на тлі анемічного синдрому, на підставі з'ясування клінічних, ішемічних, електричних, вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, показників ферокінетики, рівня фетуїну-А, їх взаємозв'язків зі ступенем залізодефіциту, ризиком прогресування та динаміки під впливом комбінованої фармакотерапії.



4271029787921340

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».

Рецензент:

завідувач кафедри внутрішніх
хвороб 3 Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор

Сергій ДОЦЕНКО

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;



4271029787921340



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ДОЦЕНКО СЕРГІЙ ЯКОВИЧ 2115609115;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2115609115;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F0400000022F95B01AEDE0405;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 06:49 16.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 06:49 16.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)