



ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету

МОЗ України **СИДОРЧУК Лариси Петрівни**

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

Тривалий час не втрачає своєї актуальності проблема коморбідності в кардіології. При цьому складнощі ведення даної категорії пацієнтів полягають в тому, що супутня патологія змінює клінічну картину основного захворювання та суттєво впливає на якість і тривалість життя хворого. Типовим гематологічним синдромом, який часто супроводжує клінічний перебіг серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), є анемічний. Супутня анемія ускладнює перебіг ІХС за рахунок збільшення інтенсивності симптоматики та підвищення ризику появи фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій. Варто зазначити, що негативний вплив чинить не лише анемія, а й стан ізольованого залізодефіциту – коли гемоглобіновий фонд залишається в межах нормальних значень, а тканинний та транспортний резерви заліза знижені.

Наявність анемічної гіпоксії негативно впливає на геометричний та функціональний стан серцево-судинної системи і без відсутності корекції призводить до гіпертрофії камер серця, розвитку систолічної та діастолічної дисфункції. Водночас киснева недостатність та дефіцит заліза сприяють



порушенню електричної активності кардіоміоцитів, що клінічно проявляється порушеннями ритму та провідності, дисбалансом вегетативної нервової системи. Проте потребують уточнення зміни геометрії серця та варіабельності серцевого ритму залежно від ступеня супутнього залізодефіциту.

Існує низка досліджень присвячених біомаркерам (цитокінам, глікопротеїнам, інтерлейкінам і т.д.), які можуть патогенетично пов'язувати між собою дефіцит заліза та серцево-судинну патологію, але достеменно не відомо високі чи низькі їх концентрації викликають прогресування захворювань та розвиток ускладнень. Водночас визначення рівня феритину – як золотого стандарту діагностики залізодефіциту, є недостатнім для пацієнтів кардіологічного профілю, оскільки за наявності запального процесу в організмі його концентрація підвищується, що маскує наявний дефіцит заліза. Тому не втрачає своєї актуальності пошук нових біомаркерів, які патогенетично пов'язані з ІХС та анемією.

Традиційно для відновлення запасів заліза в організмі застосовують залізовмісні препарати у пероральній та парентеральній формі, при чому остання є доцільнішою у хворих із серцево-судинною патологією. Поруч із цим для покращення обмінних процесів кардіоміоцитів у хворих на ІХС застосовують метаболічні препарати – антиангінальні лікарські засоби другої лінії (ранолазин, триметазидин). Втім замало даних щодо досвіду застосування комбінації даної групи препаратів при коморбідному перебігу ІХС та залізодефіциту.

Таким чином, дисертаційне дослідження Коновалової М.О., яке присвячено вивченню саме цих питань, є актуальним, доцільним і своєчасним.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно із 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 представлених результатів проведених здобувачем досліджень

Наукова новизна результатів виконаного дослідження є беззаперечною та полягає в наступному:

- доповнено наукові відомості щодо поширеності та різновидів анемічного синдрому, які супроводжують ІХС;

- вперше встановлено негативний вплив анемії середньої важкості на частоту виникнення комбінованих критичних кардіоваскулярних подій протягом року у хворих на ІХС;

- вперше виявлено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання зростає прямо пропорційно стадії залізодефіциту;

- розширено дані про вегетативний баланс, електричну, ішемічну активність міокарду у хворих на ІХС та супутній залізодефіцит різного ступеня важкості;

- вперше констатовано зменшення рівня фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії та його асоціацію із розвитком структурно-функціональних порушень лівого шлуночка, вегетативної дисфункції, зменшенням рівня феритину сироватки;

- деталізовано взаємозв'язки між даними гемограми, обміну заліза, рівнем фетуїну-А та показниками серцевої геометрії, варіабельності серцевого ритму;

- вперше встановлено, що включення до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС та залізодефіцитну анемію веде до відновлення гемоглобінового резерву та запасів заліза, підвищення концентрації фетуїну-А, покращенню структурно-функціонального стану серцево-судинної системи.



Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення отриманих в дисертаційній роботі результатів зумовлене обґрунтуванням необхідності визначення стану ферокінетичного балансу у хворих на ІХС для його подальшої корекції. Хворим на ІХС із залізодефіцитом різного ступеня важкості також рекомендовано визначати рівень сироваткового фетуїну-А, оскільки низька концентрація цього біомаркеру пов'язана із процесами кардіального ремоделювання, дисбалансу вегетативної нервової системи та зменшення запасів заліза. Аспіранткою розроблено та впроваджено в практичну діяльність амбулаторних та стаціонарних закладів охорони здоров'я схему лікування хворих на ІХС та залізодефіцитну анемію із включенням до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно краплинно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (ІІ) сульфату за досягнення рівня $Hb \geq 100$ г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців).

Практична цінність роботи полягає у розробці та широкому впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність лікувальних закладів, а також навчальний і науковий процес кафедр терапевтичного профілю медичних закладів вищої освіти України. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи рекомендується і надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес, а також у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

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

Результати дослідження отримані на підставі двоетапного дослідження, методи якого відповідають засадам доказової медицини. Дослідження носило характер проспективного, когортного, відкритого з елементами рандомізації.

На першому етапі дисертанткою виконано ретроспективний аналіз поширеності та структури анемічного синдрому у хворих на ІХС, для чого було



опрацьовано 900 медичних карток стаціонарних хворих. Надалі для оцінки впливу анемічного синдрому на клінічний перебіг ІХС, було досліджено особливості каріоваскулярних подій, які виникали протягом року спостереження у 91 хворого на ІХС залежно від наявності супутньої анемії.

В проспективний етап роботи залучено 102 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК із залізодефіцитом різного ступеня важкості, або без нього, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Міська лікарня №4» ЗМР м. Запоріжжя. Ступінь тяжкості залізодефіциту авторка встановлювала залежно від показників клінічної гемограми та ферокінетики. Сформовано 4 клінічні групи спостереження з урахуванням наявності та тяжкості залізодефіциту. Додатково було здійснено визначення лабораторних маркерів у 30 практично здорових осіб. Окремо у хворих на ІХС із супутньою залізодефіцитною анемією досліджували ефективність базисної терапії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину. Усі обстежувані групи були зіставні за віком, статтю, тривалістю ІХС, факторами ризику, супутньою патологією.

Аспіранткою застосовано передові та відтворювані методи клінічно-інструментального обстеження та лабораторної діагностики. Методи дослідження, застосовані в роботі є сучасними, інформативними і адекватними поставленим меті та завданням. Використане обладнання є метрологічно повіреним, про що отримано відповідний висновок. Дизайн дослідження узгоджено із Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Обробку даних проведено в ліцензованій програмі «Statistica 13.0».

Узагальнюючи вище сказане, наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, безсумнівна та відповідає усім критеріям присудження ступеня доктора філософії.



Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Всі заплановані наукові завдання аспіранткою виконано на високому рівні: самостійно здійснено патентний пошук, досліджено дані української та зарубіжної наукової літератури, здійснено відбір та обстеження пацієнтів, призначено відповідне лікування з його подальшим контролем. Дисертантка власноруч сформувала базу даних включених у дослідження хворих, та статистично проаналізувала наявну інформацію. Авторкою особисто, або в співавторстві із науковим керівником – проф., д.мед.н. Михайловською Н.С., підготовлено друковані матеріали за отриманими результатами дослідження.

Таким чином, аспірантка цілком оволоділа методологією наукової діяльності, набула необхідних фахових компетентностей доктора філософії, визначених сучасними вимогами вищої освіти третього рівня за спеціальністю 222 «Медицина».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Представлена до розгляду наукова робота має типовий план, який складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та додатків (списку опублікованих праць, скан-копій актів впровадження та даних про апробацію результатів дисертаційної роботи). 208 сторінок тексту містять 18 рисунків та 21 таблицю. Список літератури складають 57 джерел кирилицею та 202 латиницею.

Вступ дисертаційної роботи розкриває актуальність її тематики, містить мету, завдання дослідження, науково-практичне значення та особистий внесок аспірантки у процес його виконання.

В огляді літератури детально розписано сучасні дані про особливості коморбідного перебігу ІХС та анемічного синдрому, їх сумісний етіопатогенез та вплив показників ферокінетичного балансу на стан кардіального ремоделювання, вегетативного балансу. Аспіранткою вказано взаємозв'язки між



клінічним перебігом ІХС та анемії із особливостями обміну заліза та рівнем фетуїну-А, висвітлено основні ланки лікування даної категорії кардіологічних хворих.

Другий розділ присвячено використаним в дисертаційній роботі матеріалам та методам. Він містить клінічну характеристику пацієнтів, опис методик лабораторного та інструментального обстеження та статистичної обробки отриманих результатів.

В третьому розділі аспіранткою представлено ретроспективний аналіз поширеності, детальної структури анемічного синдрому у хворих на ІХС та основним типам кардіоваскулярних подій, які виникають протягом року спостереження у даної категорії хворих.

В четвертому розділі аспіранткою описано провідні тенденції кардіального ремоделювання, змін електричної та вегетативної активності серця залежно від стадії супутнього залізодефіциту.

П'ятий розділ має два підрозділи, перший з яких описує зміни гемограми, ферокінетики та рівня фетуїну-А у хворих із різним ступенем залізодефіциту, другий – дослідження ефективності комплексного лікування із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у лікування хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА.

В шостому розділі виконано аналіз та узагальнення отриманих результатів, їх зіставлення з відомими на сьогодні науковими даними.

Аспіранткою сформульовано 6 висновків та 3 практичні рекомендації, які логічно завершують дисертаційну роботу.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Ознак порушення академічної доброчесності протягом рецензування представленої дисертаційної роботи не встановлено. Дисертація пройшла перевірку на плагіаризм у ЗДМФУ. Посилання на першоджерела коректні, а наявні текстові збіги є загальноприйнятими фразами.



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

За темою дисертаційної роботи опубліковано 33 наукових публікації. Основні наукові положення висвітлено 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 закордонних та вітчизняних 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. Таким чином, основні результати та отримані нові наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових періодичних виданнях та представлені на науково-практичних конференціях та конгресах.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Робота за оформлення і змістом повністю відповідає вимогам, затверджених наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. із доповненнями від 2019 року. Під час ознайомлення із текстом дисертації зустрічалися поодинокі граматичні та стилістичні помилки, які жодним чином не впливають на наукове значення виконаного дослідження.

У порядку дискусії, маю декілька запитань до авторки:

1. Як ви поясните досить високу кількість летальних випадків у ретроспективному етапі дослідження?
2. Як можна пояснити отриманий вами спектр кореляційних зв'язків між показниками ферокінетики, кардіального ремоделювання, варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС різних клінічних груп?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Коновалової Марії Олександрівни представляє собою завершене наукове дослідження, для проведення якого використано сучасні методи клініко-інструментального обстеження пацієнтів та статистичної



3387349016000747

обробки даних, має безсумнівне науково-практичне значення, достатньо оприлюднено в публікаціях та науково-практичних конференціях.

Отже, 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 заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри сімейної медицини
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Лариса СИДОРЧУК

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;



3387349016000747



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: СИДОРЧУК ЛАРИСА ПЕТРІВНА 2640115440;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2640115440;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E50400000055B52201F3147204;
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): 10:58 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): 10:58 16.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)