

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, к.мед.н., доцента закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету Кир'ян Олени Анатоліївни на дисертаційну роботу Мигаль Вікторії Михайлівни «Клініко-патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок у постменопаузі та шляхи корекції виявлених порушень», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) являються однією з основних причин госпіталізації та смертності як у світі, так і в Україні. Провідне місце в структурі ССЗ посідає хронічна серцева недостатність (ХСН), що характеризується високою поширеністю, прогресуючим перебігом та підвищеним ризиком смертності.

Згідно з сучасною класифікацією, затвердженою Європейською асоціацією серця у 2022 році виділяють чотири стадії серцевої недостатності (СН), при цьому стадії А і В є клінічно безсимптомними. Такий підхід акцентує увагу на важливості ранньої діагностики та профілактики, оскільки на цьому етапі корекція факторів ризику та лікування структурних захворювань серця можуть відтермінувати або запобігти розвитку клінічно вираженої ХСН.

Відповідно до сучасних настанов, провідними чинниками формування ХСН є артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, ожиріння та інші патологічні стани, що асоціюються з розвитком ендотеліальної дисфункції, підвищенням жорсткості артерій і структурно-функціональним ремоделюванням міокарда. Сукупність цих змін сприяє формуванню діастолічної дисфункції та подальшій маніфестації клінічних проявів СН.

Особливої уваги заслуговує постменопаузальний період, для якого характерні підвищення частоти АГ, дисліпідемія та зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що формує передумови для розвитку ХСН. Незважаючи на фізіологічний характер постменопаузи, вона супроводжується метаболічними порушеннями, зумовленими гіпоестрогенією, які розглядаються як складові постменопаузального метаболічного синдрому та сприяють прогресуванню серцево-судинної

патології.

Дефіцит естрогенів зумовлює, також, активацію нейрогуморальних механізмів і ремоделювання міокарда, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, підвищуючи ризик переломів. В умовах гіпоестрогенії відбувається маскування ранніх клінічних проявів ХСН, які тривалий час перебігають у безсимптомній формі, що ускладнює своєчасну діагностику та сприяє прогресуванню захворювання за відсутності адекватної терапії. У зв'язку з цим актуальним є комплексне вивчення клінічних особливостей та патофізіологічних механізмів розвитку ХСН у жінок періоду постменопаузи на фоні АГ з урахуванням змін кісткового метаболізму з метою раннього виявлення субклінічних порушень та обґрунтування підходів до їх корекції.

Саме вивченню даної актуальної проблеми присвячена дисертаційна робота Мигаль В.М., метою якої було підвищення ефективності ранньої діагностики ХСН у жінок в постменопаузі та оптимізація лікування на основі вивчення патогенетичних механізмів її формування.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, темами, планами.

Дисертаційна робота є фрагментом ініціативних науково-дослідницьких робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету (м. Полтава) «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) та «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ 0119U102864). Здобувач є виконавцем окремих розділів зазначених НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Мигаль В.М. має високий ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій за рахунок правильно розробленого дизайну дослідження, раціонально підібраних методів обстеження та адекватно проведеної математико-статистичної обробки отриманих наукових результатів, що чітко відповідають поставленим завданням та меті роботи.

У дослідженні взяло участь 88 жінок у ранньому періоді постменопаузи (1-4 роки) з АГ I-II стадії I-II ступеню та остеопенією і 20

практично здорових жінок репродуктивного віку. У роботі було проаналізовані біомаркери кісткового ремоделювання (OPG, RANKL) та міокардіального стресу (ST2, IL-33), які задіяні у зниженні мінеральної щільності кісткової тканини та формуванні ХСН.

Здобувачем обгрунтовано застосування ресвератролу на тлі антигіпертензивної терапії та корекції мінеральної щільності кісткової тканини, який сприяв покращенню діастолічної функції лівого шлуночка, попереджав розвиток та прогресування ХСН, а також зменшував вираженість симптомів пов'язаних з менопаузою та покращував якість життя. Отримані в процесі дослідження дані систематизовані, проаналізовані, оброблені та описані. Результати роботи лягли в основу висновків та практичних рекомендацій.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації є науково обгрунтованими та достовірними. Дисертаційна робота виконана відповідно до сучасних вимог до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі суттєво розширено сучасні уявлення про особливості клінічних і функціональних змін у жінок в ранньому постменопаузальному періоді.

Автором уперше комплексно визначено рівні маркерів ремоделювання кісткової тканини та міокардіального стресу у жінок раннього періоду постменопаузи з АГ, що дозволило уточнити фенотип ХСН у досліджуваній когорті.

Встановлено взаємозв'язки між показниками системного запалення, остеодисметаболічними порушеннями та змінами серцевої гемодинаміки, що розширяє уявлення про патогенетичні механізми формування ХСН у постменопаузі.

Проведене здобувачем дослідження дозволило обгрунтувати доцільність включення ресвератролу до базисної терапії у жінок в постменопаузі з СН стадії А та В на тлі АГ й остеопенії з огляду на його вплив на показники ремоделювання кісткової тканини (RANKL, OPG), маркери міокардіального стресу, фіброзу та гемодинамічного перенавантаження (ST2, IL-33, NT-proBNP), а також клінічний стан і параметри серцевої гемодинаміки.

Крім того, продемонстровано позитивний вплив ресвератролу на когнітивні функції та показники якості життя жінок у постменопаузальному періоді.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведено значну за обсягом роботу і теоретичне узагальнення

результатів з вивчення та доповнення уявлень про клініко-патогенетичні механізми розвитку ХСН у постменопаузальному періоді на фоні АГ з остеопенією, та обгрунтовано доцільність додаванням до складу базисної терапії ресвератролу, що підвищує клінічну ефективність лікування, запобігаючи ремоделюванню міокарда з формуванням діастолічної дисфункції та дозволяє покращити кістковий метаболізм.

Отримані в ході виконання даної роботи результати дослідження, положення та висновки впроваджено в лікувальну роботу (5 закладів охорони здоров'я) та навчальний процес (3 заклади вищої освіти).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць: 4 – у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 3 – у наукових періодичних виданнях, включених до науково-метричної бази Scopus, 7 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій, та 1 нововведення. Автором задекларовано особистий внесок у ключові публікації, що включає ідею, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження та підготовку до друку; у колективних роботах — аналіз літератури та статистичну обробку.

Оцінка змісту і оформлення дисертації

Дисертація написана у традиційній формі, державною мовою, викладена на 142 сторінках друкованого тексту. Оформлення відповідає Наказу №40 від 12.01.2017р «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Назва роботи чітко висвітлює бажаний обсяг дослідження. Структурно дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який налічує 321 наукову публікацію, з них 5 кирилицею та 316 латиницею, містить додатки. Робота ілюстрована 41 таблицею та 26 рисунками.

У вступі розкрито актуальність теми з визначенням мети, завдань та методів дослідження. Зазначено зв'язок дисертаційної роботи з науково-дослідними роботами, наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, впровадження результатів дослідження, дані щодо апробації результатів дисертації та кількість публікацій за темою дисертації.

РОЗДІЛ 1 (Огляд літератури)

У даному розділі висвітлені сучасні погляди на розвиток ХСН у жінок раннього постменопаузального періоду з АГ та остеопенією. Також показані провідні патогенетичні механізми розвитку ХСН на тлі АГ у ранньому періоді постменопаузи. Дисертантом відмічені актуальні, проте

на даний час ще не вирішені питання у науковому полі тематики дисертаційної роботи, що підкреслює доцільність проведення дослідження.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В даному розділі автор детально описує критерії включення та виключення пацієнтів в дослідження, його дизайн та вичерпно викладає методики виконання біохімічних, інструментальних та математико-статистичних досліджень, котрі були використані в дисертаційній роботі.

РОЗДІЛ 3

Третій розділ присвячений опису клініко-метаболічних змін значень біохімічного та імуноферментного аналізів крові (маркерів ремоделювання кісткової тканини та міокардіального стресу), даних ехокардіографії, ультразвукової денситометрії та опитувальників якості життя (MENQOL, EQ-5D-3L) і когнітивної функції (MoCA) у пацієнтів на тлі АГ з остеопенією у ранньому постменопаузальному періоді. Автором показано, що постменопаузальний період створює умови для формування діастолічної дисфункції та зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Дисертантом виявлено кореляційні зв'язки між маркерами кісткової резорбції та регуляції остеокластів, маркерами гемодинамічного перенавантаження, ремоделювання і фіброзу міокарда з подальшим пошуком найбільш суттєвих незалежних факторів, що впливають на діастолічну функцію лівого шлуночка та розвиток ХСН, когнітивну функцію та якість життя у жінок раннього постменопаузального періоду.

РОЗДІЛ 4

В четвертому розділі описаний вплив ресвератролу на показники клінічного, біохімічного аналізів крові, параметри ехокардіографії, ультразвукової денситометрії, рівні стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2), інтерлейліну-33 (IL-33), остеопротегерину (OPG), ліганду рецептор-активатора ядерного фактора κB (RANKL) та N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) у пацієнтів постменопаузального періоду на фоні АГ з остеопенією. На основі отриманих результатів, дисертантом була обґрунтована доцільність застосування ресвератролу на тлі базисної терапії у пацієнтів відповідної категорії з метою попередження розвитку та прогресування ХСН, а також зменшення вираженості симптомів, пов'язаних з менопаузою, та покращення якості життя.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В даному розділі здобувачка співставила отримані в ході дослідження результати з світовими даними, визначаючи їх актуальність в парадигмі

сучасного бачення проблематики ХСН у пацієнтів раннього постменопаузального періоду.

Сформульовані дисертантом висновки та практичні рекомендації повністю ґрунтуються на отриманих у роботі результатах, відповідають меті та завданням дослідження. Результати дослідження мають вагоме теоретичне та практичне значення. Список літератури сформований відповідно до актуальних вимог оформлення бібліографічних даних.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності та текстових запозичень.

Дисертаційна робота виконана з дотриманням чинних міжнародних та національних нормативно-правових актів, що регламентують проведення медичних наукових досліджень за участю людини. У процесі виконання дослідження забезпечено дотримання етичних принципів та вимог біоетики. Текст дисертації є самостійною науковою працею, ознак порушення принципів академічної доброчесності не виявлено.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо змісту дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає. Виявлені нечисленні орфографічні помилки, які були виправлені у процесі рецензування, і не мали принципового характеру, що могло би вплинути на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та зменшити її науково-практичну цінність.

Під час рецензування виникли певні запитання до дисертанта:

1. Який маркер Ви вважаєте найбільш чутливим для раннього виявлення формування серцевої недостатності у жінок постменопаузального віку?

2. У чому полягають переваги застосування ресвератролу у складі комплексної терапії щодо покращення мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з базисним лікуванням, за умови позитивної динаміки в обох групах?

3. Якими патогенетичними механізмами можна пояснити позитивний вплив ресвератролу на показники доменів якості життя за опитувальником MENQOL?

Висновок щодо відповідності дисертаційної роботи вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії».

Дисертація Мигаль Вікторії Михайлівни на тему «Клініко-патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок у постменопаузі та шляхи корекції виявлених порушень», яка

виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Чекаліної Наталії Ігорівни, є завершеною, самостійною роботою, яка за рахунок поєднання сучасних методів дослідження та адекватної статистичної обробки отриманих результатів демонструє нові, обґрунтовані наукові дані та без сумнівів має вагоме теоретичне і практичне значення для прикладної медичної науки й вирішує важливе наукове завдання – підвищення ефективності ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок в постменопаузі та оптимізація лікування на основі вивчення патогенетичних механізмів її формування.

Беручи до уваги актуальність тематики дисертаційної роботи, успішну реалізацію поставлених завдань та досягнення мети дослідження, використання сучасних методів обстеження, адекватно розроблений дизайн дослідження та вагоме прикладне значення отриманих результатів для новітньої медичної науки слід вважати що дисертаційна робота відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 р. № 40 та Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», які встановлені для дисертацій на присудження наукового ступеня доктора філософії, а здобувачка має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний рецензент

доцент закладу
вищої освіти кафедри
сімейної медицини і терапії
Полтавського державного
медичного університету,
кандидат медичних наук

Олена КИР'ЯН