

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента, к.мед.н., доцента закладу вищої освіти
кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів
Полтавського державного медичного університету
Настроги Тетяни Вікторівни 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 обраної теми дисертації.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини. Незважаючи на значні досягнення у сфері сучасної кардіології, зокрема, удосконалення методів медикаментозної терапії, показники захворюваності та смертності від ССЗ продовжують неухильно зростати. У структурі ССЗ особливе місце посідає серцева недостатність (СН), яка асоціюється з високим рівнем інвалідизації та смертності населення. За сучасними даними, у світі на СН страждає понад 60 млн осіб, а її поширеність невідкладно зростає в умовах старіння населення. В Україні, за різними оцінками, кількість пацієнтів із клінічно вираженою СН перевищує 2 млн осіб. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, прогноз при СН залишається несприятливим, із рівнем смертності до 50% протягом 5 років після встановлення діагнозу.

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) є однією з найпоширеніших форм СН у жінок, яка частіше зустрічається у постменопаузальному періоді. Для цього варіанту СН характерне збереження систолічної функції лівого шлуночка при наявності порушень його діастолічного наповнення, що пов'язано зі зниженням релаксації міокарда та підвищенням його жорсткості.

У жінок постменопаузального віку зазначені зміни значною мірою обумовлені гіпоестрогенією, яка сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання. Постменопаузальний період характеризується значним підвищенням частоти артеріальної гіпертензії (АГ), зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ),

дисліпідемією та розвитком інших метаболічних порушень, що створюють несприятливі умови для виникнення та прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Гормональні порушення сприяють маскуванню клінічних проявів початкових стадій ХСН, яка тривалий час може перебігати у безсимптомній формі, ускладнюючи своєчасну діагностику та призводячи до швидкого прогресування захворювання за відсутності лікування. У сучасній класифікації СН зроблено акцент саме на безсимптомному періоді її розвитку, що відобразилося у виокремленні стадій А і В, задля активного виявлення, ретельного моніторингу та своєчасної корекції факторів ризику СН, адже саме на цьому етапі формуються структурно-функціональні зміни міокарда, що визначають подальший розвиток захворювання.

Таким чином, актуальним є вивчення патофізіологічних та клініко-лабораторних особливостей перебігу ХСН на тлі АГ й остеопенії у жінок постменопаузального віку з метою ранньої діагностики субклінічних проявів та розробки шляхів корекції виявлених порушень.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження виконано на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету (м. Полтава). Дисертаційна робота є фрагментом ініціативних науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету «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), а її автор, Мигаль В.М., є виконавцем окремих розділів зазначених НДР.

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

Дисертаційне дослідження проведене на достатній кількості пацієнтів, що обґрунтовано розрахунком мінімального обсягу вибірки та статистичної потужності аналізу.

Методологічний підхід, який використано при виконанні наукового дослідження, є виваженим та оптимально підходить для розв'язання сформульованої мети і завдань. Дисертаційна робота виконана із

застосуванням сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних методів. Наукові положення аргументовані на підставі даних сучасних літературних джерел. Наявні у дисертації рисунки та таблиці повністю відображають обсяг проведених досліджень та містять необхідну наукову інформацію. Положення дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації базуються на достатньому за обсягом матеріалі клінічних досліджень. Достовірність отриманих результатів та висновків забезпечується сучасними статистичними методами з використанням відповідного програмного забезпечення.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі поглиблено 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.

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

За результатом проведеного дослідження автор виявила вплив ресвератролу 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, що дозволило обґрунтувати доцільність включення ресвератролу до базисної терапії у жінок в постменопаузі з СН стадії А та В на тлі АГ й остеопенією.

Дисертантом встановлено позитивний вплив ресвератролу на когнітивні функції та показники якості життя у жінок постменопаузального періоду.

Практичне значення отриманих результатів.

Дослідження дало можливість обґрунтувати доцільність визначення рівня IL-33 у поєднанні з проведенням ехокардіографії з метою оцінки структурно-функціонального стану міокарда для своєчасної діагностики та профілактики розвитку ХСН у жінок раннього постменопаузального періоду.

Аргументовано визначення рівня остеопротегерину (OPG) у жінок в постменопаузі не тільки як методу скринінгу порушення МЦКТ, але й як

маркера асоційованого з механізмами розвитку ХСН.

Рекомендована скринінгова оцінка когнітивного статусу, зокрема, за шкалою МоСА у жінок періоду постменопаузи задля вчасного виявлення та попередження формування когнітивних порушень.

У жінок періоду постменопаузи з АГ та остеопенією включення ресвератролу до складу базисної терапії підвищує ефективність лікування, запобігаючи ремоделюванню міокарда з формуванням діастолічної дисфункції та дозволяє покращити кістковий метаболізм.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес терапевтичного та неврологічного відділень КНП «Гадяцька міська центральна лікарня Гадяцької міської ради», діагностичне відділення КП «З-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради», КНП «Гадяцький центр первинної медико-санітарної допомоги Гадяцької міської ради», а також в практичну діяльність кардіологічного відділення №1 КНП «Сумський обласний клінічний кардіологічний центр» та ТЗОВ «Нова Поліклініка Захід».

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету, внутрішньої та сімейної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, терапії №1 медичної діагностики і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

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. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на 5 всеукраїнських науково-практичних конференціях та 3 з міжнародною участю.

Оцінка змісту і оформлення дисертації

Дисертація написана у традиційній формі, державною мовою, викладена на 145 сторінках друкованого тексту. Оформлення відповідає Наказу №40 від 12.01.2017р «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Назва роботи чітко висвітлює визначений зміст 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 містить 321 наукову

публікацію, з них 5 кирилицею та 316 латиницею. Робота ілюстрована 41 таблицею, 29 рисунками. Дисертація містить 7 додатків.

Розділ 1. Патогенетичне обґрунтування розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок у періоді постменопаузи, напрями корекції (огляд дітератури).

Розділ базується на аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури, сучасних клінічних настанов, змістовно висвітлює актуальність проблеми хронічної серцевої недостатності та особливості стану кісткової тканини у жінок постменопаузального періоду. Дисертантом відмічені актуальні, проте, на даний час ще не вирішені питання у науковому полі тематики дисертаційної роботи, що підкреслює доцільність проведення дослідження.

Розділ 2. Клінічна характеристика обстежуваних осіб та основні методи дослідження

У даному розділі наведені критерії включення та виключення в дослідження, висвітлено дизайн дослідження, деталізовано наведено зміст опитувальників, що застосовувалися в дослідженні, зокрема, опитувальник якості життя EQ-5D-3L, якості життя в постменопаузі MENQOL та MoCA для виявлення когнітивних порушень. Також висвітлені методики виконання лабораторних та інструментальних досліджень застосованих у дисертаційній роботі. Докладно описані методики визначення маркерів міокардіального стресу, фіброзу, гемодинамічного навантаження та ремоделювання кісткової тканини. Детально представлені методи оцінки центральної гемодинаміки (еходопплеркардіографія (ЕхоКГ) та мінеральної щільності кісткової тканини (ультразвукова денситометрія). Наведено методи оцінки ризиків серцево-судинних подій (ССП), низькотравматичних переломів, а також методи статистичного аналізу отриманих даних. Також представлено клінічну характеристику досліджуваної когорти.

Розділ 3. Особливості хронічного системного запалення у жінок в періоді постменопаузи як предиктору розвитку хронічної серцевої недостатності.

Даний розділ складається з чотирьох підрозділів, у яких вичерпно описані зміни показників ліпідного профілю, кальцій-фосфорного обміну, функціонального стану печінки та пуринового обміну, еходопплеркардіографії та ультразвукової денситометрії з розрахунком 10-річних ризиків низькотравматичних переломів за моделлю FRAX та ризиків серцево-судинних подій згідно SCORE2 у жінок постменопаузального періоду з АГ. Також проведені психометричні

методи дослідження, які дозволили оцінити когнітивні функції, якість життя пов'язану із здоров'ям та менопаузою.

Дисертантом зафіксовані зміни рівнів показників ремоделювання кісткової тканини та міокардіального стресу. Клінічна оцінка автором результатів ЕхоКГ показала, що діастолічна дисфункція є предиктором формування СНзбФВ ЛШ, що згідно з сучасними рекомендаціями трактується як СН, стадія В. Водночас, наявність остеопенії I-III ступеню свідчить про вираженість остеодистемаболічного синдрому, який обумовлений гіпоестрогенією. Дисертантом виявлено кореляційні зв'язки між маркерами резорбції та регуляції остеокластів, маркерами ремоделювання та міокардіального стресу й гемодинамічного навантаження з подальшим визначенням незалежних предикторів порушення діастолічної функції лівого шлуночка та розвитку СН, а також предикторів когнітивних порушень та погіршення якості життя у жінок раннього постменопаузального періоду.

Розділ 4. Вплив ресвератролу на молекулярні каскади системного запалення та структурно-функціональні показники хронічної серцевої недостатності у жінок з артеріальною гіпертензією

Даний розділ складається з трьох підрозділів, де викладені особливості впливу ресвератролу на показники клінічного, біохімічного аналізу крові, маркери міокардіального фіброзу, ремоделювання кісткової тканини, параметри центральної гемодинаміки, ультразвукової денситометрії, а також когнітивну функцію та якість життя у жінок постменопаузального періоду з АГ та остеопенією. Зважаючи на отримані результати, дисертантом була обґрунтована доцільність застосування ресвератролу у пацієнтів досліджуваної когорти з метою профілактики постменопаузального метаболічного синдрому.

Розділ 5. Аналіз та обговорення результатів дослідження

У цьому розділі авторкою представлено змістовний аналіз отриманих результатів та проведено їх порівняння з даними, отриманими іншими дослідниками. Розділ містить велику кількість посилань на вітчизняні та іноземні наукові джерела. Інформація подана ґрунтовно та послідовно. Сформовані здобувачем висновки та практичні рекомендації повністю базуються на отриманих в ході дослідження результатах, відповідають меті та завданням дослідження.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності та текстових запозичень.

Дисертаційна робота виконана відповідно до вимог чинного міжнародного та вітчизняного законодавства, що регулює проведення

медико-біологічних досліджень із залученням людини. У ході дослідження забезпечено неухильне дотримання загальноприйнятих етичних норм і принципів біоетики. Дисертація є самостійно виконаною науковою працею. За результатами перевірки, ознак порушення академічної доброчесності, зокрема, неправомірних текстових запозичень, фабрикації, фальсифікації та інших не встановлено.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо змісту дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає. Варто зазначити, що авторка добре обізнана з проблематикою дослідження. Дисертаційна робота написана грамотною літературною мовою. Текст роботи послідовний і логічний. Наявні незначні стилістичні та пунктуаційні помилки, проте це не має суттєвого впливу на наукову і практичну суть роботи.

Під час рецензування виникли певні запитання до дисертанта:

1. Чи враховувались показники ІМТ у хворих при призначенні дози вітаміну D?
2. Чому не призначалися статини жінкам з підвищеним рівнем холестерину враховуючи виявлений ризик серцево-судинних подій за шкалою SCORE2?
3. На чому базувався вибір дози ресвератролу у Вашому дослідженні?

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

Дисертаційна робота Мигаль Вікторії Михайлівни «Клініко-патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок у постменопаузі та шляхи корекції виявлених порушень», представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина, є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальне завдання, яке полягає в підвищенні ефективності ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності в жінок у постменопаузі та оптимізації лікування на основі дослідженні патогенетичних механізмів її формування, ґрунтуючись на вивченні епідеміологічних, клінічних, біохімічних, психометричних та інструментальних характеристик. Результати дисертації, основні положення, висновки та практичні рекомендації мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної медицини. За актуальністю

теми, мети та завдань, обсягом проведених досліджень, науковим та методичним рівнем виконання, новизною й практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота повною мірою відповідає вимогам до дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами) «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Мигаль Вікторія Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина.

Офіційний рецензент

доцент закладу вищої освіти
кафедри внутрішніх хвороб та
медицини невідкладних станів
Полтавського державного
медичного університету,
кандидат медичних наук

Тетяна НАСТРОГА