

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

завідувача кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Ханюкова Олексія Олександровича на дисертаційну роботу Стецюк Ірини Олегівни «Клініко-патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.034 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 03.09.2021р. № 965 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації**

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, хвороби системи кровообігу в XXI столітті стали одною із головних проблем для сучасної медицини, негативно впливають на сталий розвиток і соціально-економічну структуру країн світу. Серед захворювань серцево-судинної системи ішемічна хвороба серця (ІХС) є одною з головних причин високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя дорослого населення як у світі, так і в Україні. На сьогодні у старших вікових групах населення, особливо у жінок в постменопаузальному періоді, все частіше констатується поєднання ІХС з патологією кісткової тканини, зокрема з остеопорозом.

На теперішній час поширеність постменопаузального остеопорозу (ПМОП) досягла розмірів пандемії. За даними ВООЗ остеопороз посідає четверте місце після інфекційної, серцево-судинної, онкологічної та ендокринної патології за епідеміологічним, науковим, профілактичним та клінічним значенням. В Україні остеопороз спостерігається у 13,4% жіночого та у 2,9% чоловічого населення.

На сьогодні відсутні єдині погляди на патогенез коморбідності ІХС та ураження кісткової тканини, недостатньо вивчені особливості клінічного перебігу, структурно-функціональний стан серця і судин, вегетативний статус у жінок постменопаузального періоду з ІХС залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Більшість досліджень, що стосуються коморбідного перебігу серцево-судинних захворювань та ПМОП, лише констатують наявність патофізіологічного взаємозв'язку між цими патологіями. Проте існують лише поодинокі дослідження, що стосуються взаємозв'язку біомаркерів кісткового та кардіоваскулярного ремоделювання з чинниками прогресування ІХС на тлі ПМОП.

На сучасному етапі розвитку медицини відсутня доказова база та національні рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та супутнім ПМОП. Ефективність застосування базисної терапії із додатковим включенням комбінації натрію алендронату та L-аргініну вивчено недостатньо, що робить перспективним подальші дослідження у цьому напрямку.

Тому, враховуючи вищезгадане, дисертаційна робота Стецюк Ірини Олегівни, є доцільною та вирішує актуальні завдання сучасних внутрішніх хвороб.

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

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету «Ішемічна хвороба серця, асоційована з супутньою патологією внутрішніх органів: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, моніторинг факторів ризику, удосконалення діагностики, обґрунтування диференційованих підходів до профілактики, лікування та медичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0114U001959, термін виконання 2014-2018 рр.), у якій дисертантка є співвиконавцем теми, а також науково-дослідної роботи: «Клініко-патогенетичні особливості

ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики» (№ державної реєстрації 0118U007138, термін виконання 2019-2023 рр.), у якій дисертант є відповідальним виконавцем теми.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що ґрунтується на достатньому обсязі матеріалу. Робота виділяється простим дизайном, чітко сформульованими метою та завданнями дослідження. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Стецюк І.О. науково обґрунтовані й викладені на підставі результатів власних обстежень 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК та 30 осіб групи контролю, на підставі критеріїв включення та виключення з дослідження. Застосування комплексного клініко-інструментального та лабораторного обстеження хворих, використання актуальних статистичних методів обробки даних дозволяє вирішити складне завдання сучасних внутрішніх хвороб, а саме підвищити ефективність діагностичних підходів та комбінованого лікування при ішемічній хворобі серця, поєднаній з постменопаузальним остеопорозом.

Аналіз та статистична обробка цифрового матеріалу виконані дисертантом за допомогою параметричних і непараметричних методів, кореляційного і ROC аналізу, а також аналізу відносного ризику, що дозволило отримати переконливі, достовірні результати, на основі яких автором сформульовані основні положення дисертації. Отримані І.О. Стецюк дані досліджень відповідним чином зафіксовані та в узагальненому вигляді наведені в таблицях розділів дисертації. Вони оприлюднені і дістали схвалення на наукових форумах та у періодичних наукових виданнях. Проведене дослідження відповідає поставленій меті та задачам, а висновки і практичні рекомендації є достовірними та науково обґрунтованими.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

Наукова новизна дослідження полягає у встановленні клініко-патогенетичної ролі маркерів кісткового та судинного ремоделювання у прогресуванні порушень МЦКТ, електричних, вегетативних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП. Автором уточнено взаємозв'язки рівня остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну та ВЕФР-А зі станом МЦКТ, розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної дисфункції ЛШ, дилатації ЛП, виникненням аритмічних ускладнень, дисбалансу ВНС, потовщення комплексу інтима-медіа. Вперше встановлені діагностичні рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання щодо наявності остеопенії та остеопорозу (новизна підтверджена патентом України на корисну модель). Уточнено особливості ліпідних, вегетативних порушень, змін фосфорно-кальцієвого обміну, структурно-функціонального серця у хворих на ІХС з різним ступенем зниження МЦКТ. Вперше доведено, що включення до базисного лікування комбінації екзогенного L-аргініну та натрію алендронату у хворих на ІХС з ПМОП має позитивний клінічний ефект та сприяє зменшенню вегетативних, аритмічних порушень на тлі зниження рівня маркерів судинної дисфункції та кісткового ремоделювання (новизна підтверджена патентом України на корисну модель).

### **Практичне значення результатів дослідження**

Автором запропоновано у жінок постменопаузального періоду з ІХС дослідження МЦКТ та/або визначення концентрації остеокальцину та остеопротегерину з урахуванням їх порогового рівня щодо наявності остеопенії та остеопорозу для раннього виявлення та попередження дисбалансу кісткового метаболізму. Для виявлення, своєчасної корекції та оцінки динаміки лікування у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП рекомендовано визначати у сироватці крові концентрацію гомоцистеїну та ВЕФР-А. Шляхом оцінки ефективності способу лікування хворих на ІХС з постменопаузальним остеопорозом обґрунтовано включення до базисної

терапії комбінації екзогенного L-аргініну та натрію алендронату з метою поліпшення клінічного стану хворих, корекції кісткового метаболізму та ендотеліальної дисфункції, що сприяє досягненню більш оптимальних результатів лікування (Патент України на корисну модель № 136831 від 10.09.2019).

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність КП «3-я Міська клінічна поліклініка» м. Полтави, в амбулаторії сімейної медицини КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Полтави, КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці, у кардіологічних і терапевтичних відділеннях КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 ЗТ, філія ЦОЗ «Укрзалізниця», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харків, в амбулаторіях №2 та №6 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя;

Отримані в дисертації дані використовуються в лекційних курсах та практичній роботі на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедрі сімейної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаної літератури, що містить 217 джерел (114 кирилицею і 103 латиною) і займає 27 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями і 9 рисунками.

У вступі автором розкрито актуальність теми дослідження, наведено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, на якій виконувалась робота, сформульовано мету, завдання дослідження, наукову новизну та практичну значимість роботи.

Розділ 1 представлено оглядом літератури, що складається з 5 підрозділів. Автором обґрунтовано актуальність обраної теми, наведені сучасні дані щодо особливостей клінічного перебігу, вегетативних та структурно-функціональних змін серця та судин, впливу дисбалансу рівня кісткових біомаркерів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП. Висвітлено сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом. В огляді використано достатній об'єм вітчизняної та закордонної літератури.

У розділі 2 наведено дизайн дослідження, критерії включення та виключення, характеристика хворих по групах та підгрупах за віком, анамнестичними даними, клінічними проявами ІХС та ПМОП та проведеним лікуванням. Детально описані використані методи інструментального та лабораторного обстеження, зокрема методики проведення імуноферментного дослідження для визначення рівня остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну, ВЕФР-А. У підрозділі 2.3 представлено використані методи статистичної обробки даних. В цілому, даний розділ зауважень не має, проте деякі методи дослідження описані надмірно детально.

Розділ 3 присвячено клініко-метаболічним особливостям, кардіоваскулярному ремоделюванню та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП. Наведено результати оцінки стану МЦКТ та ризику розвитку остеопорозних переломів, в тому числі в залежності від індексу маси тіла (ІМТ). Проведено оцінку показників

ліпідного профілю та фосфорно-кальцієвого обміну, структурно-функціональних змін серця, проаналізовані типи ремоделювання, стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, ектопічну активність серця, варіабельність серцевого ритму з різним ступенем порушень МЦКТ.

Розділ 4 представлений аналізом лабораторних показників. У підрозділі 4.1 досліджено зміни рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС залежно від ступеня остеодефіциту. У підрозділі 4.2 проаналізовано взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання зі станом МЦКТ, вегетативними та структурно-функціональними параметрами у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП. У підрозділі 4.3 наведено дані щодо прогностичної цінності біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім ПМОП.

У розділі 5 описані результати оцінки клінічної ефективності базисного лікування з включенням натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП у підгрупах спостереження через 3 місяці лікування, шляхом оцінки динаміки параметрів МЦКТ, показників ліпідного та фосфорно-кальцієвого обмінів, результатів Сіетлського опитувальника, структурно-функціональних показників серця, показників електричної активності серця та варіабельності серцевого ритму, рівнів кісткових та судинних біомаркерів.

Розділи, присвячені власним спостереженням, є змістовними, написані ґрунтовно, ілюстровані таблицями і рисунками. Наукові положення, які є результатом глибокого статистичного аналізу, викладені грамотно та є переконливими.

Розділ 6 представляє аналіз та узагальнення отриманих результатів, порівняння отриманих даних з основними положеннями вітчизняних та міжнародних досліджень. Розділ написано повноцінно і детально, що свідчить про високий теоретичний та практичний рівень роботи та демонструє гарну наукову кваліфікацію автора.

Висновки логічно відображають результати дослідження, коректно сформульовані, відповідають поставленій меті та завданням, проте могли бути написані більш стисло.

Список літератури містить достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел, друківані праці дисертантки, сформований правильно та відповідає вимогам ДАК України.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Результати дослідження у повному обсязі представлено у 36 наукових публікаціях. Основні наукові положення наведено у 6 статтях, 4 з яких у фахових наукових виданнях України (2 – у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science) та 2 статті у наукових зарубіжних журналах країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща, Румунія) та включені до бази Scopus. Наукові праці апробаційного характеру представлено 28 тезами у матеріалах конференцій та конгресів. Додатково відображає матеріали дисертації 2 патенти України на корисну модель.

### **Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення**

Дисертаційна робота Стецюк Ірини Олегівни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті, вирішує важливі завдання сучасних внутрішніх хвороб. Матеріал викладено послідовно з глибоким статистичним аналізом. Висновки є логічними та не викликають сумнівів. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

До загальних зауважень можна віднести наступні:

1. Бажано було б деякі таблиці представити у вигляді рисунків для збільшення наочності.

2. Є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

В порядку дискусії, хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Чи були включені до вашого дослідження жінки з хірургічною менопаузою?



2. Які ще супутні захворювання спостерігались у Ваших пацієнтів, враховуючи їх похилий вік?

3. Чим Ви можете пояснити динаміку рівнів біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання під впливом комбінованого лікування?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Стецюк Ірини Олегівни «Клініко-патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики» є завершеною кваліфікаційною науковою роботою, яка має наукову новизну та практичну значимість і дозволяє вирішити конкретну наукову задачу сучасної внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності діагностичних підходів та лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом шляхом дослідження клініко-метаболических, структурно-функціональних, ішемічних та вегетативних змін серця, маркерів кісткового та судинного ремоделювання, їх взаємозв'язків зі станом мінеральної щільності кісткової тканини та впливом терапії.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладання в опублікованих працях результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п.10, п.11 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини 3

Дніпровського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

