

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Журавльової Лариси Володимирівни 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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед хвороб системи кровообігу: в країнах Європи її частка складає близько 38% у структурі поширеності та 19,5% у структурі загальної смертності. В Україні поширеність ІХС серед дорослого населення становить 12,2 %, а в осіб старше 55 років цей показник зростає до 12,9 %. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, смертність в Україні від ІХС залишається на високому рівні – 68,9% від усіх захворювань системи кровообігу. З моменту настання менопаузи, яка прискорює розвиток дисліпідемії, інсулінорезистентності та ожиріння, захворюваність на ІХС у жіночій популяції суттєво зростає, прирівнюючись, а в подальшому і перевищуючи таку у чоловіків.

Окрім того, у період менопаузи спостерігається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) з розвитком системного остеопорозу. Дослідження проблеми постменопаузального остеопорозу є надзвичайно актуальним через значне поширення даної патології, відсутність своєчасного виявлення, профілактики, наявність важких ускладнень, які суттєво погіршують якість життя пацієнтів.

На сьогодні за даними наукової літератури відомо, що ІХС та остеопороз мають загальні механізми прогресування. При остеопорозі, як і при атеросклерозі, ключові білки кісткового обміну виявляються в компонентах судинного матриксу, а при прогресуванні атеросклеротичного ураження серця і судин концентрація деяких з них суттєво зростає. Проте існує невелика кількість досліджень, присвячених взаємозв'язку ІХС та порушень МЩКТ у постменопаузальному періоді. Особливості клінічного

перебігу, структурно-функціональний стан серця і судин, вегетативний статус у жінок постменопаузального періоду з ІХС залежно від стану МЦКТ також потребують подальшого вивчення.

Через відсутність доказової бази у національних стандартах недостатньо висвітлені рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та супутнім постменопаузальним остеопорозом. Тому одним з перспективних напрямків сучасної внутрішньої медицини є пошук нових біологічних чинників для ранньої діагностики порушень МЦКТ у хворих з ІХС та супутнім постменопаузальним остеопорозом з метою удосконалення тактики ведення таких пацієнтів, попередження виникнення нетравматичних переломів, а також для запобігання несприятливого перебігу серцево-судинної патології.

Спираючись на вищесказане, дисертаційна робота Стецюк І.О., яка присвячена вирішенню наведених вище завдань, є актуальною, своєчасною та значущою з наукової та практичної точки зору.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація 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., дисертант є співвиконавцем теми.) та науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету за темою: «Клініко-патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики» (№ державної реєстрації 0118U007138, термін виконання 2019-2023 рр.), в якій автор була безпосереднім виконавцем, відповідальним за аналіз наукової та патентної літератури, набір та обстеження хворих, формування статистичної бази, проведення статистичної обробки, аналіз отриманих результатів лабораторних та інструментальних досліджень.

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

Дослідження складалось із двох етапів та було виконано на достатній кількості фактичного матеріалу: на першому етапі було обстежено 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК із різним станом МЦКТ, та групи контролю (30 практично здорових осіб). Хворі були розподілені на 3 групи, залежно від рівня стану МЦКТ: 1 група – пацієнтки з ІХС та нормальними показниками МЦКТ (n=30), 2 група – пацієнтки з ІХС та остеопенією (n=30), 3 група – пацієнтки з ІХС та остеопорозом (n=60). На другому етапі у третій групі виділено 2 підгрупи (репрезентативні за віком, характером супутньої патології, кількістю спостережень): 1 підгрупа – 30 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС, 2 підгрупа – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначено натрію алендронат та розчин L-аргініну гідрохлориду за схемою.

Обрані методи дослідження є сучасними та різноплановими, повністю відповідають поставленій меті та завданням. Кількість спостережень достатня для отримання вірогідних результатів, а використані методи дослідження та їх аналіз не викликають сумніву. Використання адекватних методів математичної статистики свідчить, що основні положення дисертаційної роботи є обґрунтованими та достовірними. Робота узгоджена з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, виконана на метрологічно повіреному обладнанні. Висновки відповідають завданням, є логічними, послідовними, конкретними та обґрунтованими.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-інструментального та лабораторного обстеження хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК, асоційовану з ПМОП розширені наукові дані про особливості перебігу ІХС у жінок в постменопаузальному періоді на тлі порушення МЦКТ. Вперше отримані нові наукові дані щодо 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. Уточнено взаємозв'язки рівня остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну та ВЕФР-А зі станом МЦКТ, розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної дисфункції лівого шлуночка, дилатації лівого передсердя, виникненням аритмічних ускладнень, дисбалансу вегетативної нервової системи, потовщенням комплексу інтима-медіа. Вперше за результатами ROC-аналізу встановленні діагностичні порогові рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання щодо наявності остеопенії та остеопорозу.

Вперше встановлено, що включення до базисного лікування екзогенного L-аргініну та натрію алендронату у хворих на ІХС з ПМОП має позитивний вплив щодо зменшення вегетативних та аритмічних порушень на тлі зниження рівня остеопротегерину, гомоцистеїну, ВЕФР-А.

Практичне значення результатів дослідження

Запропоновано спосіб діагностики різних ступенів порушення МЦКТ у хворих на ІХС з ПМОП за допомогою оцінки маркерів кісткового та судинного ремоделювання (Патент України на корисну модель № 117609 від 26.06.2017). Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС з постменопаузальним остеопорозом шляхом включення до базисної терапії комбінації екзогенного L-аргініну за схемою 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).

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, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення дисертації викладаються на лекціях та практичних заняттях 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

Дисертація Стецюк І.О. викладена державною мовою на 219 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 27 таблицями, 9 рисунками та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів

дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 217 джерел (з них 114 кирилицею, 103 латиною) і займає 27 сторінок, додатків.

У вступі дисертантка обгрунтовує актуальність обраної теми та доцільність проведеного дослідження, формулює мету та завдання, наводить наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, визначає особистий внесок у роботу, представляє дані щодо апробації результатів, публікацій та структури дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» висвітлює сучасні уявлення про ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом, спираючись на дані вітчизняних та зарубіжних наукових джерел. Розділ займає 30 сторінок друкованого тексту та складається з 5 підрозділів. У ньому детально описані особливості клінічного перебігу ІХС, поєднаної з ПМОП. Наведені відомі на сьогодні сучасні дані міжнародних та вітчизняних досліджень щодо вегетативних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП. Висвітлено роль дисбалансу рівня кісткових біомаркерів та ендотеліальної дисфункції при ІХС, коморбідній з ПМОП та сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом.

Розділ 2 складається з 3 підрозділів, де представлено характеристику обстежених хворих та методів дослідження. Підрозділ 2.1 містить дизайн дослідження, 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 містить дані щодо клініко-метаболічних особливостей, кардіоваскулярного ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП за результатами об'єктивного, лабораторного та інструментального обстеження. У даному розділі наведено результати оцінки стану МЦКТ та ризику розвитку остеопорозних переломів у досліджуваних групах, визначено особливості клінічного перебігу ІХС на тлі порушень МЦКТ, показники ліпідного профілю та фосфорно-кальцієвого обміну, структурно-функціональні зміни серця за даними ехокардіоскопії, особливості електричної активності серця, варіабельності серцевого ритму за результатами добового моніторингу за Холтером залежно від стану МЦКТ. Детально описані зміни цих показників, що притаманні хворим на

ІХС з остеопорозом у порівнянні з ізольованим перебігом ІХС та з хворими на ІХС з остеопенією.

У розділі 4 висвітлена клініко-патогенетична роль біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП. Наведено зміни рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді залежно від ступеня порушень МЦКТ та порівняно з групою контролю. У розділі висвітлено дані щодо взаємозв'язку біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання зі станом МЦКТ, вегетативними та структурно-функціональними параметрами у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП та визначена прогностична цінність вказаних біомаркерів за результатами ROC-аналізу та аналізу відносного ризику. Наприкінці розділу наведена інтегральна схема, яка наочно демонструє виявлені ключові взаємозв'язки.

Розділ 5 присвячено дослідженню клінічної ефективності базисного лікування з включенням натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП, шляхом оцінки динаміки параметрів МЦКТ, показників ліпідного та фосфорно-кальцієвого обмінів, структурно-функціональних показників серця, показників електричної активності серця та варіабельності серцевого ритму, рівнів кісткових та судинних біомаркерів 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, що логічно завершують роботу.

Усе вищенаведене дає можливість вважати дисертацію Стецюк І.О. завершеною науковою роботою, виконаною особисто дисертантом на достатньому методичному рівні і оформлену відповідно сучасних вимог.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи представлено в повному обсязі у 36 наукових працях: з них 4 - статті в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України та до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 2 статті - у наукових зарубіжних журналах країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща, Румунія) та включені до бази Scopus, 28 тез в матеріалах наукових конференцій та конгресів. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота Стецюк І.О. є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

Як загальні зауваження можна відмітити:

- ряд невдалих фразеологічних зворотів та русизмів в огляді літератури;

- розділ 3 дещо переобтяжений таблицями, що ускладнює сприйняття даних дослідження;

- можливо потрібно було б вивчити зміни мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ІХС залежно від індексу маси тіла, проте це не входило в задачі дослідження.

Означені зауваження не є принциповими та не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

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

1. Як ви можете пояснити отримані Вами дані щодо високої прогностичної цінності рівня васкулоендотеліального фактора росту стосовно визначення наявності остеопенії та остеопорозу у хворих на ІХС, адже він є відомим маркером ендотеліальної дисфункції та неоангіогенезу?

2. Які біологічні ефекти остеопротегерину та остеокальцину та механізми взаємодії між ними ви можете вказати? Який з цих маркерів згідно з результатами вашого дослідження є більш чутливим та специфічним щодо виявлення порушень МШКТ?

3. Що включала в себе базисна терапія ІХС та ПМОП?

Висновок

Дисертаційна робота Стецюк Ірини Олегівни є завершеним науковим дослідженням, що має наукову новизну та практичну значимість, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати. У сукупності вони вирішують актуальне завдання внутрішніх хвороб щодо підвищення ефективності діагностичних підходів та оптимізації лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом, шляхом дослідження клініко-метаболічних, структурно-функціональних, ішемічних та вегетативних змін серця, маркерів кісткового та судинного ремоделювання, їх взаємозв'язків зі станом мінеральної щільності кісткової тканини та впливом терапії. Актуальність теми, обсяг дослідження, наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх

впровадження в практичну діяльність дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Стецюк І.О. «Клініко-патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики» повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п.10, 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), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №3 та ендокринології
Харківського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Журавльова Л.В.