

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» Колесник Тетяни Володимирівни на дисертаційну роботу Соколової Марини Володимирівни «Роль дослідження деформації міокарда в діагностиці ураження лівих камер серця та лікуванні гіпертонічної хвороби у жінок в стані постменопаузи», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.008 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 06.05.2020 р. № 603 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**1. Актуальність теми дисертації.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають провідне місце в структурі смертності в більшості країн світу, в тому числі в Україні. Найбільш поширеною серед них залишається гіпертонічна хвороба (ГХ), яка спостерігається у 46,6% дорослого українського населення. В останні роки все більший інтерес викликає проблема гендерних відмінностей у розвитку та перебігу кардіальної патології. Традиційно вважається, що жінки мають більш низький ризик виникнення ССЗ завдяки кардіопротективній дії естрогенів. Проте, з настанням менопаузи збільшується частота маніфестації хронічних неінфекційних захворювань, більш несприятливим стає їх перебіг, насамперед гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

Гіпертрофія міокарда при ГХ виступає фізіологічною адаптацією лівого шлуночка до тривалого навантаження тиском. Однак в той же час наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) підвищує частоту розвитку серцево-судинних ускладнень у 2-4 рази та є потужним предиктором смерті як в осіб з ГХ, так і в загальній популяції. За даними Фремінгемського

дослідження поширеність ГЛШ виявилася більш високою у жінок в постменопаузальному стані порівняно із чоловіками аналогічного віку.

Розмір лівого передсердя (ЛП) є важливим інформативним параметром при ГХ. Збільшення індексу об'єму ЛП понад 34 мл/м<sup>2</sup> є значним предиктором загальної та серцево-судинної смертності. Методом вибору для виявлення ГЛШ та дилатації ЛП при ГХ в рутинній клінічній практиці є двовимірна трансторакальна ехокардіографія. Проте, на ранніх стадіях захворювання методика має певні обмеження. Це обумовлює необхідність удосконалення існуючих та розробки нових методів оцінки ураження міокарда. Перспективним методом для виявлення ранніх змін серцевого м'язу розглядається спекл-трекінг ехокардіографія, що потребує проведення окремих досліджень.

На сьогодні існує велика доказова база, яка свідчить про те, що зниження артеріального тиску може зменшити рівень передчасної захворюваності та смертності. Отже, фармакотерапія має бути обов'язковим компонентом серцево-судинної профілактики. Відсутність офіційних міжнародних рекомендацій щодо лікування ГХ з урахуванням статевих особливостей залишає дискусійним питання вибору оптимальної терапевтичної стратегії, в тому числі для жінок в стані постменопаузи. Актуальним є визначення кількісних критеріїв структурно-функціонального стану міокарда, а також циркулюючих маркерів кардіального ремоделювання під впливом тривалої антигіпертензивної терапії.

Враховуючи вищевикладене, тема дисертаційної роботи Соколової Марини Володимирівни «Роль дослідження деформації міокарда в діагностиці ураження лівих камер серця та лікуванні гіпертонічної хвороби у жінок в стані постменопаузи» є актуальною та вирізняється науковою новизною.

- 2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету

післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету МОЗ України за темою: «Діагностика, лікування та профілактика коморбідної патології внутрішніх органів в умовах промислового регіону», 2015-2019 рр. (№ державної реєстрації 0115U001765).

3. **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих в дисертації.** В цілому, дисертаційна робота представлена як закінчене наукове дослідження, присвячене проблемі удосконалення діагностики патологічних змін міокарда лівих камер серця та оптимізації лікування хворих на гіпертонічну хворобу жіночої статі в стані постменопаузи на підставі вивчення показників стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії, добового моніторингу артеріального тиску, сироваткових рівнів жіночих статевих гормонів та маркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіну-1 та ST2.

Робота виконана на високому науковому і методичному рівні. Наукові положення, сформульовані автором, базуються на результатах, отриманих при обстеженні і динамічному спостереженні 100 хворих на ГХ жіночої статі в стані фізіологічної або хірургічної постменопаузи, які увійшли в основну групу. Контрольну групу склали 26 практично здорових осіб жіночої статі в стані фізіологічної постменопаузи.

Усі учасники дослідження відповідали чітко визначеним критеріям включення і виключення, виділені групи були співставними за основними демографічними показниками, підгрупи жінок із фізіологічною та хірургічною менопаузою статистично не відрізнялись за віком, тривалістю ГХ та постменопаузи, віком настання менопаузи.

Клінічні дані, наведені здобувачем, відповідають даним літературних джерел останніх років. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані автором, повністю підтверджуються результатами, отриманими в результаті використання сучасних високоінформативних лабораторних та інструментальних методів дослідження, таких як добове моніторування артеріального тиску, стандартна

трансторакальна та спекл-трекінг ехокардіографія, імуноферментне визначення маркерів ремоделювання міокарда та визначення статевих гормонів імунохемілюмінісцентним методом.

Достатня кількість обстежених, обґрунтований та раціональний розподіл їх на групи, переконливі дані статистичної обробки з використанням параметричних і непараметричних методів, бінарного логістичного регресійного аналізу, кореляційного, ROC-аналізу, аналізу відтворюваності підтверджують статистичну значущість одержаних результатів.

Виходячи з вищевикладеного, слід зазначити, що наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є обґрунтованими, логічно витікають зі змісту та мають високу наукову і практичну цінність.

4. **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень вперше вивчені особливості деформації міокарда лівих камер серця у хворих на ГХ жіночої статі в стані постменопаузи та встановлено, що зниження поздовжнього стрейну ЛШ та ЛП є ранньою ознакою структурно-функціональної перебудови серця. Вперше визначено, що порушення поздовжньої деформації ЛШ відбуваються у всіх шарах міокарда, а зміни деформаційних властивостей міокарду ЛП починаються з порушень резервуарної фази та визначаються ще при нормальних розмірах ЛП. Удосконалено діагностичний алгоритм оцінки діастолічної функції ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи шляхом визначення додаткового параметру – індексу жорсткості міокарда ЛП із пороговим значенням  $> 0,38$  як критерію порушеної діастолічної функції ЛШ. Вперше визначено, що негативний вплив на поздовжню деформацію лівих камер серця надають патологічна варіабельність АТ, третій ступінь артеріальної гіпертензії, надмірне ранкове підвищення, наявність цілодобової гіпертензії та підвищеного пульсового АТ. Вперше встановлено та статистично доведено, що комбінація валсартана із гідрохлортіазідом у жінок з ГХ в стані постменопаузи сприяє зменшенню індекса маси міокарда ЛШ,

- підвищує глобальний поздовжній стрейн ЛШ, а також знижує концентрацію кардіотрофіну-1 та розчинного ST2.

**5. Практичне значення результатів дослідження.** Результати проведеного дисертаційного дослідження мають вагомe значення у практично-прикладному контексті. Автором продемонстровано, що застосування спекл-трекінг ехокардіографії у пацієток з ГХ в стані постменопаузи доцільно у якості ранньої діагностики ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП. Впроваджений в клінічну практику алгоритм оцінки діастолічної функції ЛШ із додатковим визначенням індексу жорсткості міокарда ЛП як альтернативного критерію при неінформативності стандартного підходу. Запропоновано новий спосіб корекції патологічних структурно-функціональних змін міокарда та лікування хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи у вигляді тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортиазидом, що сприяє зниженню індексу маси міокарда ЛШ, нормалізації глобального повздовжнього стрейну ЛШ та зменшенню механічної дисперсії. Запропоновано визначати концентрації маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу – кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 у якості нового способу оцінки ефективності терапії у пацієток з ГХ в стані постменопаузи.

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі КУ «Дніпрорудненська міська лікарня Дніпрорудненської міської ради Василівського району Запорізької області», КНП «Криворізька міська лікарня №16» Криворізької міської ради, КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша», ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради, Грецького медичного центру ГМФ «Гіппократи» та ТОВ «Медіфаст» (м. Маріуполь), ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, а також включені до навчального процесу Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Харківської медичної академії післядипломної

освіти, Запорізького державного медичного університету, що підтверджується відповідними актами впровадження.

6. **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 6 статей, серед яких 5 – у фахових наукових виданнях України (1 – в журналі, що індексується у Web of Science Core Collection), 1 стаття – у виданні держави Європейського союзу (Польща), 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій та конгресів, 5 робіт без співавторів.

Аналіз основного змісту опублікованих праць дає можливість зробити висновок, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації, представлені до захисту, знайшли своє відображення в періодичних виданнях.

7. **Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.** Необхідно відзначити, що обсяг та структура дисертації повністю відповідають вимогам, передбаченим п.п.10,11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Соколової М.В. відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

8. **Структура та зміст дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту, одним томом, написана в класичному стилі і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих і опису методів дослідження, 2-х розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел літератури, який містить 283 джерела (53 кирилицею і 230 латиною). Структурний склад роботи пропорційний. Робота ілюстрована 26 таблицями і 35 рисунками.

У вступі дисертант підкреслює актуальність проблеми і наявність численних невирішених питань, формулює мету і завдання дослідження, демонструє наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів.

**Розділ 1.** В огляді літератури детально викладені сучасні уявлення про епідеміологію ГХ та її розповсюдженість в Україні та світі. Детально охарактеризована роль жіночих статевих гормонів та їх дефіциту у становленні та прогресуванні ССЗ, їх місце у формуванні кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ. Описані патофізіологічні механізми формування симптомокомплексу дефіциту естрогенів, характерного для стану постменопаузи, та визначені основні точки прикладання для медикаментозної корекції цих клінічних симптомів. Обґрунтовані передумови призначення валсартану та гідрохлортіазиду для лікування ГХ у жінок в стані постменопаузи.

**Розділ 2.** В розділі «Клінічна характеристика хворих і методи дослідження» автор детально характеризує обраний дизайн дослідження. Детально описані сучасні методи дослідження, лабораторні та інструментальні показники, що отримані в процесі спостереження.

Результатам власних спостережень присвячено 2 розділи дисертаційної роботи (**Розділ 3 і 4**), в яких ретельно проаналізовані отримані дані щодо особливостей кардіоваскулярного ремоделювання, параметрів поздовжньої деформації лівих камер серця залежно від наявності наявності або відсутності структурних змін серця за даними стандартної ехокардіографії, порушень діастолічної функції, типу менопаузи, концентрації статевих гормонів та маркерів ремоделювання і фіброзу міокарда, а також показників офісного АТ та ДМАТ у хворих на гіпертонічну хворобу жіночої статі в стані постменопаузи. Наведені результати кореляційного та регресійного аналізу, що дозволяють встановити наявність взаємозв'язків між показниками, що вивчаються, у вказаній когорті пацієнтів з ГХ.

В результаті проведеного дослідження обґрунтована наявність вірогідних розбіжностей при порівнянні показників структурно-геометричної

та функціональної перебудови серця, метаболічних порушень у жінок із ГХ з фізіологічною та хірургічною менопаузою.

Ретельно проаналізовані зміни стандартних ехокардіографічних показників та параметрів поздовжньої деформації лівого шлуночка та лівого передсердя під впливом 6-місячної терапії валсартаном та гідрохлортіазидом. Вивчені аспекти динаміки кардіотрофіну-1 та ST2 на тлі призначеної антигіпертензивної терапії.

Основні результати викладені чітко і логічно, прийнятні для сприйняття, вдало і наочно проілюстровані рисунками. Виявлений ряд важливих у науковому і практичному плані фактів, що вирізняються певною новизною.

**Розділ 5.** У розділі «Аналіз і обговорення результатів дослідження» автор детально і послідовно аналізує отримані дані, співставляючи їх з результатами досліджень, описаних в літературі.

Виходячи з отриманих результатів, дисертант формулює 6 висновків та 4 практичних рекомендації, які повністю витікають із суті роботи і узгоджуються з метою і завданнями дослідження. Список використаних літературних джерел містить достатню кількість вітчизняних та закордонних авторів. Список оформлений коректно та відповідає вимогам ДАК України.

Роботу характеризує високий методичний рівень, використання інформативних діагностичних методик, сучасний рівень статистичного аналізу результатів дослідження. Матеріал у вигляді таблиць і графіків сприяє розумінню значущості змін аналізованих параметрів.

- 9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому вірно обрані методологічні та методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.



При рецензуванні дисертації встановлено, що у тексті дисертації, подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази, поодинокі граматичні та синтаксичні помилки. Але ці вищевказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Під час аналізу виникли деякі питання, які носять дискусійний характер та можуть бути прояснені під час відповіді на захисті:

1) На Вашу думку, як можливо пояснити отримані Вами результати щодо найбільш негативного впливу хірургічної менопаузи у жінок з ГХ на порушення ліпідного та пуринового обмінів у порівнянні з фізіологічною менопаузою?

2) Чому, з Вашої точки зору, саме хірургічна менопауза негативно впливала на формування найбільш прогностично несприятливих типів (концентричні) ремоделювання лівого шлуночка та не впливала на показники ДФЛШ та на деформаційні властивості лівих камер серця?

3) Обоснуйте, будь ласка свій вибір класу та компонентів комбінованої антигіпертензивної терапії у жінок з ГХ у постменопаузальному періоді.

**10. Висновок.** Дисертація Соколової Марини Володимирівни «Роль дослідження деформації міокарда в діагностиці ураження лівих камер серця та лікуванні гіпертонічної хвороби у жінок в стані постменопаузи», є завершеним самостійним науковим дослідженням, присвяченим актуальній проблемі сучасної медицини, в якій містяться раніше не захищені наукові положення і отримані автором нові, науково обґрунтовані результати з удосконалення діагностики та лікування хворих на гіпертонічну хворобу жіночої статі в стані постменопаузи на підставі вивчення показників добового моніторингу артеріального тиску, параметрів стандартної та спекл-трекінг ехокардіографії, сироваткових рівнів статевих гормонів, кардіотрофіну-1 та розчинного ST2, що в сукупності вирішує конкретну наукову задачу.

Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Таким чином, за актуальністю теми,

обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах, дисертаційна робота Соколової М.В. відповідає вимогам, передбаченим п.п.10,11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167, 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 пропедевтики  
внутрішньої медицини

ДЗ «Дніпровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»

доктор медичних наук, професор

**Т.В. Колесник**

