

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючої кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України **Ілащук Тетяни Олександрівни** на дисертаційну роботу Колесник Марії Олегівни “Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії” представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми. В сучасних рекомендаціях щодо діагностики й лікування хронічної серцевої недостатності залізодефіцит та анемія набули статусу окремої коморбідності. Тобто вони пов'язані з гіршими наслідками для здоров'я, більш складним клінічним веденням і підвищеними витратами на охорону здоров'я. Незважаючи на активне вивчення проблеми ХСН із супутнім залізодефіцитом впродовж останнього десятиліття, питання лікування таких хворих залишається відкритим. Особливого значення це питання набуває у людей похилого віку, оскільки саме у них не звертається увага на рівень гемоглобіну та наявність залізодефіциту, навіть при наявності анемії, що є передумовою несприятливого прогнозу захворювання та недостатньої ефективності лікування у даної категорії хворих. У нечисленних клінічних дослідженнях показаний позитивний гематологічний і клінічний результат корекції залізодефіциту парентеральними препаратами заліза у хворих з ХСН переважно із зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і анемією. Проте, вважається більш безпечним прийом пероральних форм препаратів заліза, однак, результати досліджень, спрямовані на такий підхід до лікування, не однозначні. Не проводилися дослідження із розмежуванням залізодефіцитних станів залежно від механізмів виникнення (абсолютний чи функціональний) та залишаються питання тривалості пероральної феротерапії.

Таким чином, дисертаційна робота Колесник М.О. є своєчасною та актуальною для практичної охорони здоров'я, оскільки присвячена обґрунтуванню підвищення ефективності лікування ХСН зі зниженою ФВ із супутнім залізодефіцитом, на підставі вивчення особливостей перебігу ХСН при різних варіантах порушень обміну заліза, клініко-лабораторної оцінки ефективності тривалої пероральної феротерапії та її комбінації з метаболічним препаратом L-карнітином.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане на кафедрі внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова у межах комплексної науково-дослідної роботи "Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції" (номер державної реєстрації 0114U007197), у якій дисертант виконувала фрагмент.

Наукова новизна одержаних результатів. Науковою новизною дослідження слід визнати запропонований напрямок, що обґрунтовує не лише ефективність та безпечність застосування пероральної ферокорекції сульфатом заліза у хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім ЗД, а й демонструє можливий шлях підвищення ефективності лікування цих хворих за допомогою метаболічної терапії.

Вперше у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ і супутнім ЗД виділено незалежні предиктори зниження ФВ ЛШ, толерантності до фізичного навантаження та рівня якості життя. Показано, що в якості найбільш потужних незалежних предикторів у цих пацієнтів слід розглядати рівні Hgb та насичення трансферину залізом (НТЗ).

Поповнені наукові і практичні дані стосовно ефективності 6-и місячної пероральної феротерапії сульфатом заліза у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з латентним ЗД та ЗДА. Висока ефективність запропонованого підходу до лікування встановлена та обґрунтована на

підставі нормалізації показників обміну заліза, позитивних змін параметрів червоного паростку крові, покращення толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів. Вперше продемонстровано, що за відсутності корекції латентного ЗД у 53,3 % пацієнтів відбувається трансформація в ЗД із анемічним синдромом, що супроводжується несприятливими динамікою клінічного стану пацієнтів.

У лікуванні хворих на ХСН зі знижено ФВ вперше застосована комбінація перорального сульфату заліза з L-карнітином. Показано, що переваги комбінованої терапії покращує толерантність до фізичного навантаження та якість життя за MLHFQ і фізичної компоненти здоров'я за MOS SF36.

Щодо експертизи на наявність плагіату є довідка № 347 / 2020 про проведення первинної експертизи на наявність плагіату, видана Комісією щодо запобігання академічному плагіату та його виявлення в наукових роботах (Лист МОН України № 1/11-8681 від 15.08.2018 року), відповідно до пп. 1.7.3, 1.7.4, 1.7.7, 2.7, 3.1, 3.3 «Положення про первинну експертизу наукових праць на наявність академічного плагіату у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» (протокол № 1-ВР від 19.02.2020 року), в якій йдеться, що загальна унікальність (оригінальність) авторських даних у представленій роботі станом на 19.11.2020 року становить 97,0%, що дозволяє Комісії зробити висновок, що дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності і може бути допущена до захисту.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі продемонстровано, що супній ЗД незалежно від його варіанту супроводжується більш важким перебігом ХСН. Визначені предиктори важкості ХСН та рівня якості життя у пацієнтів із супутнім ЗД (Hgb та NT3) надають можливість прогнозувати перебіг захворювання в цієї категорії пацієнтів.

Запропоноване додаткове лікування ХСН зі зниженою ФВ з супутньою ЗДА у якості 6-и місячної ферокорекції сульфатом заліза в комбінації з метаболічним препаратом L-карнітином та безпечне використання перорального сульфату заліза як монотерапії у пацієнтів із абсолютним латентним ЗД.

Продемонстровано ефективність пероральної феротерапії на тлі виникнення небажаних ефектів від застосування сульфату заліза та зменшення кратності його прийому на добу. Відповідно, застосування пероральної терапії один раз на добу має меншу ефективність порівняно із застосуванням стандартної схеми використання препарату заліза, однак достатнім ефектом в якості покращення гематологічних параметрів та показників ферокінетики.

Отже, робота Колесник М.О. згідно наукової новизни і практичного значення є актуальною і може бути використаною в наукових доробках і впроваджена у практичну діяльність медичних закладів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота побудована на достатній кількості спостережень – 152 хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ ішемічної та гіпертензивної етіології з/та без супутнього ЗД, що обстежені за допомогою сучасних методів, які включали визначення показників гемограми та обміну заліза, толерантності до фізичного навантаження за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою, ехокардіографію та оцінку якості життя за допомогою сучасних неспецифічного та специфічного опитувальників для хворих з ХСН. Здобувачем використані адекватні методи статистичної обробки матеріалу із застосуванням комп'ютерних програм, що дозволило сформулювати основні положення дослідження, висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтовані та достовірні, що свідчить за виконання дисертаційної роботи на сучасному науково-методичному рівні.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота та автореферат за обсягом і структурою відповідають вимогам, викладені

українською мовою. Основний текст роботи викладено на 164 сторінках друкованого тексту, загальна кількість – 251 сторінка. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу присвяченому клінічній характеристиці обстежених хворих, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів результатів власного дослідження, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 60 таблицями, 55 рисунками. Бібліографічний вказівник містить 200 найменувань, з них 67 кирилицею і 133 латиницею.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення. Робота розпочинається із вступу, в якому розкрита актуальність обраного напрямку дослідження, зв'язок з науковими програмами, планами та темами, представлена мета і задачі проведеного дослідження, описані об'єкт, предмет і методи дослідження, презентована наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, наведені наукові форуми та заходи на яких була здійснена апробація результатів проведеної роботи, зазначено кількість друкованих праць згідно обраної тематики.

Огляд літератури на достатній кількості проаналізованих вітчизняних та закордонних першоджерел, висвітлює роль заліза в організмі, його зв'язок з іншими чинниками, проблему поширеності залізодефіциту і залізодефіцитної анемії, динаміку поглядів на етіологію та механізми їх розвитку у хворих з ХСН, застосування сучасних критеріїв щодо діагностики залізодефіциту та диференційної діагностики залізодефіцитної анемії і анемії хронічних захворювань, розглянуті підходи щодо можливих сучасних методів лікування залізодефіцитних станів та їх клініко-прогностична ефективність у хворих на ХСН за результатами попередніх досліджень.

В розділі «Клінічна характеристика обстежених хворих та методів дослідження» представлений розподіл пацієнтів до клінічних груп, критерії включення та не включення у дослідження, описані основні характеристики

обстежених пацієнтів, із посиланням на літературні джерела, представлені критерії визначення залізодефіцитної анемії і абсолютного та функціонального залізодефіциту на підставі показників гемограми і обміну заліза, представлений повний опис використаних клінічних, лабораторних, інструментальних, функціональних методів діагностики, представленні анкети для оцінки якості життя та методів статистичного аналізу отриманих результатів.

В третьому розділі власних результатів досліджень відтворені особливості перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім порушенням обміну заліза, шляхом визначення закономірностей змін лабораторних, клініко-інструментальних показників та якості життя пацієнтів при різних варіантах залізодефіциту. Підтверджено більш важкий перебіг ХСН у пацієнтів із супутнім ЗД, що базується на зниженні фізичної здатності, більш вираженими структурно-функціональними змінами міокарду та гіршою якістю життя пацієнтів не лише при залізодефіцитній анемії а й на стадії латентного залізодефіциту.

В четвертому розділі представлено результати покрокового регресійного аналізу з метою визначення предикторів важкого перебігу ХСН зі зниженою ФВ та зниження якості життя у пацієнтів із супутнім залізодефіцитом. Продемонстровано, що низький рівень Hgb та насичення трансферину залізом асоціюється із нижчими показниками толерантності до фізичного навантаження, нижчою ФВ ЛШ та зниженням рівня якості життя за MLHFQ, та за MOS SF36. Встановлено, що пацієнти із значеннями НТЗ $\leq 13,8$ % і/або рівня гемоглобіну $\leq 130,0$ г/л мали у 4,7 та 2,9 разів вищу ймовірність більш істотного зниження толерантності до фізичного навантаження. Також на фоні нижчих рівнів НТЗ спостерігалась у 2,9 та 2,1 рази вища ймовірність зниження фізичного та психічного компонентів здоров'я за MOS SF 36; із відносно нижчим рівнем гемоглобіну спостерігалась у 2,4 рази вища ймовірність зниження якості життя за MLHFQ та у 2,0 рази вища ймовірність більш значного зниження ФВ ЛШ.

В п'ятому розділі роботи доведена клініко-гематологічна ефективність 6-місячної феротерапії сульфатом заліза у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ та супутнім латентним залізодефіцитом. Застосування сульфату заліза у дозі 320 мг на добу асоціювалося нормалізацією показників обміну заліза у 96,7 % випадків ($p < 0,001$), що супроводжувалося покращенням клінічних проявів, покращенням толерантності до фізичного навантаження покращенням якості життя за MLHFQ, фізичного та психічного компонентів здоров'я за MOS SF36. Обґрунтовано доцільність ферокорекції на етапі прихованого залізодефіциту оскільки за відсутності його корекції протягом 6 місяців у 53,3 % пацієнтів відбувається трансформація у залізодефіцит з анемічним синдромом, що супроводжується несприятливими змінами в динаміці клініко-інструментальних параметрів і показників якості життя.

Шостий розділ присвячений дослідженню клінічної ефективності феротерапії за наявності залізодефіцитної анемії та паралельному підвищенню ефективності лікування хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за допомогою використання комбінованої феротерапії із L-карнітином. Встановлено, що корекція залізодефіцитної анемії за допомогою перорального сульфату заліза у дозі 320 мг 2 рази на добу та його комбінації з L-карнітином у дозі 500 мг на добу впродовж 6-ти місяців призводить до ліквідації анемічного синдрому в 87,5 % і 90 % ($p < 0,001$, $p < 0,001$) та ЗД – у 68,8% і 76,7% випадків відповідно ($p = 0,052$, $p = 0,058$). Використання обох варіантів терапії супроводжується підвищенням толерантності до фізичного навантаження, покращенням структурно-функціонального стану міокарда та показників ЯЖ. Визначено переваги комбінованого застосування перорального сульфату заліза з L-карнітином стосовно впливу на толерантність до фізичного навантаження ($p < 0,001$) та якості життя за MLHFQ і фізичної компоненти здоров'я за MOS SF36, $p < 0,001$, $p = 0,03$).

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» здобувач детально аналізує отримані нам результати, співставляючи їх при цьому з даними інших клінічних досліджень, виконаних за кордоном та в Україні,

висловлюється власна точка зору з цих питань. На підставі ретельно виконаного огляду літератури дано пояснення змін аналізованих параметрів, встановлено їхні взаємозв'язки між собою, логічно науково обґрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної роботи. Характерною особливістю цього розділу є вміння здобувача вести наукову дискусію. **Висновки й практичні рекомендації** випливають із проведених досліджень, відповідають меті і завданням, сформульовані досить пристойно. Зміст автореферату є цілком ідентичним до принципів положень дисертаційної роботи. Отже, наукові положення рецензованої роботи мають достатній рівень обґрунтованості результатами досліджень, які визначили безумовну новизну, відповідну достовірність та об'єктивність висновків та практичних рекомендацій.

Внесок автора у виконання дослідження є визначальним. Автором самостійно обґрунтовані актуальність і необхідність проведеного дослідження, здійснено аналіз наукової літератури, вибрано напрямок, об'єм і методи дослідження. Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання роботи. Самостійно здійснено підбір хворих, формування їх у групи. Основним є внесок автора у проведення клінічних та інструментальних методів дослідження, проведення анкетування та опитування хворих. Статистична обробка даних, їх науковий аналіз, оформлення дисертації виконано здобувачем самостійно. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно з науковим керівником. Провідною є його участь в підготовці результатів дослідження до друку.

Ідентичність автореферату та публікацій основним висновкам дисертації. Автореферат і публікації ідентичні головним положенням дисертації. Основні результати досліджень наведені у авторефераті, який у повній мірі відповідає змісту і суті дисертаційної роботи. За темою дисертації надруковано 22 наукових праці, з них 9 статей (2 у закордонних наукових фахових виданнях, 7 у внесених до переліку фахових видань України, 1 з яких у виданні, що включено до наукометричної бази Web of science, 3

оглядові статті за тематикою дослідження) та 10 тез доповідей – у збірниках матеріалів наукових конгресів та конференцій. Публікації у повному обсязі висвітлюють результати проведених досліджень. Статті опубліковані у фахових журналах містять постановку проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими і практичними завданнями, аналіз останніх досліджень та публікацій дотичних до обраної теми. У них сформульовані цілі відповідно до поставлених завдань, викладено основний матеріал досліджень з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів, висновками і перспективами подальших напрацювань у даному напрямку.

Впровадження результатів роботи в практику. Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність терапевтичних відділень № 1, № 2 та № 3 КНП «Вінницький обласний клінічний госпіталь ветеранів війни Вінницької обласної ради», кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда та кардіологічного відділення для 4 хворих з порушеннями ритму КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», терапевтичного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», кардіологічного відділення КНП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради та центру клінічної медицини Університетської клініки Івано-Франківського національного медичного університету.

Зауваження та побажання. Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи Колесник Марії Олегівни немає. У роботі наявні окремі граматичні помилки та стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою. Окремі таблиці, що містяться в розділі власних результатів, є досить обширними та переповненими цифровим матеріалом, що дещо ускладнює їх сприйняття. Як побажання хочу відмітити, що матеріали дисертаційної роботи дозволяють оформити кілька патентів на корисну модель. Результати дослідження досить широко впроваджені в роботу профільних відділень

практичної охорони здоров'я, що підтверджується рядом актів впроваджень. Однак, є доцільним більш широке використання даних дисертації в навчально-педагогічному процесі.

Вказані зауваження не є суттєвими і ніякою мірою не зменшують наукової значимості дисертаційної роботи. Разом з тим хотілося б почути відповіді на деякі запитання, котрі виникли в процесі знайомства з дисертацією.

1. Що, на Вашу думку, має лежати в основі вибору лікувальної тактики у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ при призначенні терапії, яка доповнить основні базисні препарати, згідно отриманих Вами результатів?
2. Що на Вашу думку, в найбільшій мірі впливає на прогноз та якість життя пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та залізодефіцитом, якщо говорити саме про ту вибірку, яку Ви вивчали?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Колесник Марії Олегівни “Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії”, виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України і подана до захисту в спеціалізовану раду Д 35.600.05 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є завершеною працею, яка актуальна за змістом, реалізована на високому методичному рівні, відрізняється науковою новизною і практичною значимістю. У роботі отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання –яке полягає у підвищенні ефективності лікування ХСН зі зниженою ФВ ЛШ в поєднанні із ЗД шляхом застосування пероральної феротерапії та її комбінованого використання з L-карнітином

упродовж 6 місяців на підставі вивчення особливостей перебігу ХСН у пацієнтів з різними гематологічними варіантами ЗД та впливу запропонованих підходів лікування. Таким чином, за актуальністю, науковим та методичним підходом, об'ємом досліджень та їх аргументованістю; науковою новизною та практичним значенням робота Колесник Марії Олегівни повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Т. Глазук

Глазук Т. О.



Т. Глазук засвідчую.
Головний спеціаліст
Відділу кадрів
Вищого навчального закладу України
"Буковинський державний медичний університет"

Т. Глазук *Т. Глазук*