

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Жарінова О.Й. на дисертацію Закревської Марини Михайлівни “Роль біомаркерів (N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду та стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2) у прогнозуванні клінічного портрету і якості життя пацієнтів гіпертонічною хворобою і фібриляцією передсердь”, яку подано до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.108, створену згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова №7 від 28 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації Закревської Марини Михайлівни на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Дисертаційна робота присвячена найбільш поширеній у сучасному світі тахіаритмії - фібриляції передсердь (ФП), яка спричиняє найбільшу кількість госпіталізацій та звернень у системі медицини невідкладних станів і тісно асоційована з різними серцево-судинними ускладненнями, насамперед, тромбоемболічними подіями і хронічною серцевою недостатністю (СН). Крім того, наявність ФП обумовлює зростання ризику деменції, серцево-судинної і загальної смертності та є незалежним чинником погіршення якості життя пацієнтів. Наслідком постійного збільшення поширеності ФП є зростання витрат системи охорони здоров'я України на надання допомоги пацієнтам, часта інвалідизація, погіршення якості життя та соціальні проблеми. По мірі старіння популяції в наступні десятиліття очікується подальше відчутне збільшення поширеності ФП в українській популяції.

Об'єктом рецензованого дослідження є категорія пацієнтів, у яких ФП поєднується з її найбільш поширеним етіологічним фактором - гіпертонічною

хворобою, яку діагностують більш ніж у третини осіб у вітчизняній популяції. Значне практичне зацікавлення таким поєднанням обумовлене тісним зв'язком обох захворювань з розвитком серцево-судинних подій, в тому числі і фатальних, та суттєвим зниженням якості життя пацієнтів. З одного боку, артеріальна гіпертензія є одним з найважливіших критеріїв у шкалі ризику тромбоемболічних ускладнень, з іншого – наявність ФП асоційована зі збільшенням приблизно удвічі захворюваності і смертності пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

У клінічній практиці постає питання щодо вдосконалення оцінки стану пацієнтів та прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань. З цього огляду дедалі більше уваги приділяється оцінюванню суб'єктивного сприйняття хвороби пацієнтом на основі стандартизованих опитувальників якості життя. Крім того, дедалі частіше використовуються новітні біомаркери, які відображають особливості патофізіологічних змін в організмі і забезпечують можливості прогнозування перебігу хвороби. У цьому дослідженні оцінено показники N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (ST2). Обидва біомаркери досить широко використовуються для прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань. Підвищення вмісту NT-proBNP у плазмі, обумовлене розтягненням стінок передсердь, є інформативним предиктором несприятливих подій у хворих із хронічною СН. Своєю чергою, ST2 рекомендований для стратифікації ризику пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і гострою та хронічною СН, незалежно від її фенотипу. Експериментально доведено, що вміст ST2 у плазмі збільшується у разі структурних і фіброзно-проліферативних змін міокарда, викликаних хронічними захворюваннями або гострими ушкодженнями. Більшість дослідників вважають, що використання біомаркеру може бути поширено на інші популяції пацієнтів, у тому числі з ФП.

Отже, обрана тематика є актуальною, пріоритетною в науковому і практичному плані.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках ініціативно-пошукової теми кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ імені М.І. Пирогова МОЗ України “Прогнозування перебігу та ефективності лікування різних серцево-судинних захворювань у поєднанні з патологією інших органів і систем” (№ державної реєстрації 0120U100022). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Тема дисертації затверджена Вченою радою ВНМУ імені М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 5 від 27.12.2018 року) та уточнена (протокол № 9 від 29.06.2023 року).

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертаційна робота побудована на коректній науковій методології з використанням дизайну, який відповідає сучасним вимогам та біоетичним нормам щодо наукових досліджень у рамках дисертаційних робіт. Робота базується на достатній кількості обстежених пацієнтів (118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою з або без ФП, її задумано як відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне дослідження.

Для досягнення мети і завдань дослідження дисертанткою використано низку інформативних клініко-інструментальних методів: ЕКГ; холтерівське моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Допплерівському режимах; опитувальники для оцінки якості життя - SF-36 і MLHFQ, лабораторні методи (з визначенням NT-proBNP, ST2, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатиніну), статистичні методи (варіаційна статистика, t-test Стьюдента, χ^2 -test, one-way ANOVA & LSD test, Spearman Rank Order Correlation і Multiple Linear Regression), які є адекватними щодо поставлених завдань. Методологію дослідження детально описано в розділі 2 «Клінічна характеристика обстежених хворих. Методи дослідження та статистичного аналізу».

У кінці кожного з чотирьох розділів оригінальних результатів дослідження дисертант формує резюме, в окремому розділі “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” пояснює і обговорює отримані дані,

порівнюючи їх з результатами інших досліджень. Автором сформульовано коректні висновки і практичні рекомендації, які відповідають поставленій меті і завданням дослідження та базуються на основних результатах дисертаційної роботи, з дотриманням вимог щодо дисертаційних наукових праць.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. У роботі запропоновано новий підхід щодо вирішення наукового завдання удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби і ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів.

Дисертанткою вперше на чітко визначеній когорті пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ФП оцінено асоціації рівнів біомаркерів NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клінічними характеристиками. Уперше показано факт асоціації ФП з гемодинамічним перевантаженням правих відділів серця. Підтверджено зв'язок високих рівнів NT-proBNP з суттєвими порушеннями гемодинаміки, за відсутності достовірної асоціації ЕхоКГ-показників і вмісту ST2 у плазмі.

Уперше показано, що поєднання гіпертонічної хвороби і ФП асоціюється зі збільшенням кількості парних і групових шлуночкових екстрасистол за даними Холтерівського моніторування ЕКГ, та частоти виявлення блокад лівої ніжки пучка Гіса. Отримані дані свідчать, що вміст NT-proBNP ≥ 810 нг/л у плазмі асоційований з порушеннями добового профілю частоти серцевого ритму, формуванням суправентрикулярних і шлуночкових аритмій та збільшенням епізодів безбольової ішемії міокарда, тоді як рівень ST2 не виявляв зв'язку зі змінами холтерівських показників.

Уперше встановлено, що в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ФП рівень якості життя залежить від клінічного варіанту аритмії та відрізняється за різними шкалами. Продемонстровано асоціації підвищення рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі з погіршенням якості життя за шкалами SF-36 і MLHFQ. З іншого боку, вперше визначено чинники погіршення фізичної і психічної компонент

здоров'я за SF-36 і погіршення якості життя за опитувальником MLHFQ.

Залежно від змін рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі, в обстеженої когорти пацієнтів виділено несприятливі клінічні фенотипи, що є ключовим моментом здійсненого дослідження.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Рецензована робота є самостійною науковою працею дисертантки. Нею особисто обрано напрямок дослідження, спільно з науковим керівником визначено актуальність, мету і завдання роботи, сформульовано основні положення дисертації, власноруч здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за тематикою роботи. Самостійно здійснено набір і обстеження хворих, статистичну обробку результатів дослідження, їх аналіз та узагальнення, формулювання висновків та практичних рекомендацій. Дисертантка самостійно написала усі розділи дисертації, висновки, практичні рекомендації, підготувала наукові статті й рукопис дисертації. Конфлікту інтересів немає.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Дисертаційну роботу Закревської М.М. на етапі попереднього розгляду було перевірено на плагіат, самоплагіат, фабрикацію та фальсифікацію. Результати перевірки програмним засобом "UNICHECK" свідчать, що електронний варіант дисертації та наявні за її темою публікації не містять ознак академічного плагіату (має місце відповідна довідка, ID перевірки: 1015993592). Рівень оригінальності становить 88,7 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що є окремі співпадіння із власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Дисертанткою дотримано вимоги щодо норм законодавства про авторське право.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Теоретичне значення отриманих результатів полягає у здійсненому теоретичному узагальненні і новому вирішенні актуального наукового завдання – удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби і

ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з клініко-інструментальними параметрами та показниками якості життя пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що за рівнями біомаркерів NTpro-BNP більше 485 нг/мл і ST2 більше 19,8 нг/мл виділено несприятливі клінічні фенотипи пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ФП. Так, рівень NTpro-BNP понад 485 нг/л у плазмі дозволяє прогнозувати прогресування міокардіальної дисфункції, тоді як рівень ST2 понад 19,8 нг/л у плазмі – коронарної дисфункції в найближчий та віддалений періоди. Своєю чергою, це дозволяє обґрунтувати відповідну корекцію базової терапії.

Результати проведеного дослідження в перспективі можуть бути використані і впроваджені в практичну охорону здоров'я України і створюють підґрунтя для подальших наукових досліджень.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у журналах, які включено до переліку наукових фахових видань України. Основні положення дисертації повністю висвітлено в опублікованих дисертанткою наукових працях. Крім того, ключові положення роботи було оприлюднено на різних наукових конгресах, з'їздах і конференціях, у тому числі міжнародних, зокрема: міжнародній науково-практична конференція “Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи”, Мюнхен, 4-6 грудня 2022 року; Європейському науковлму конгресі, Мадрид, 20-22 лютого 2023 року; VI Міжнародній науково-практичній конференції “Прогресивне дослідження”, Бостон, 2-4 березня 2023 року; V Міжнародній науковій конференції “Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень”, Київ, 24 лютого 2023 року; X Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні дослідження у світовій науці”, Львів, 25-27 грудня 2022 року.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертацію написано українською мовою на 239 сторінках, з яких 157 становить основний текст роботи. Її структура є традиційною для дисертаційних робіт, включає анотації українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, чотири

розділи власних досліджень, узагальнення та обговорення власних результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних літературних джерел, що включає 235 публікацій (47 кирилицею та 188 латиницею), а також додатки. Дисертацію ілюстровано 30 рисунками та 37 таблицями.

Анотація написана українською і англійською мовами, повністю відображає суть проведеного дослідження. Основну увагу зосереджено на новизні отриманих даних та їх можливому використанні в перспективі.

У вступі аргументовано обраний науковий напрямок дослідження. Мета і завдання дослідження адекватні обраній тематиці і, по суті, відображають етапи проведеного дослідження. Наукова новизна дослідження, що дуже важливо, чітко відокремлює ті положення, які дисертантка отримала вперше.

Огляд літератури містить три підрозділи. Розділ написано в аналітичному стилі, у ньому детально охарактеризовано проблему ФП як аритмії, асоційованої з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних подій, розкрито проблему біомаркерного прогнозування, детально описано наявні дані щодо ролі біомаркерів, таких як NT-proBNP і ST2, в оцінці перебігу серцево-судинних захворювань та прогнозуванні виникнення ускладнень. Розділ демонструє високий науковий потенціал дисертантки, яка володіє навичками роботи з науковою літературою та проведення аналізу.

У розділі 2 наведено клінічну характеристику обстежених хворих, вказано критерії включення та невключення у дослідження, описано основні клінічні, лабораторні, інструментальні і статистичні методи. Дисертанткою наведено дизайн дослідження та етапність аналізу отриманих даних, а саме: 1) залежно від наявності ФП (гіпертонічна хвороба з або без ФП); 2) залежно від клінічної форми ФП (гіпертонічна хвороба без ФП, з пароксизмальною, персистентною і постійною формою ФП) та 3) залежно від рівнів нейrogормонів (гіпертонічна хвороба з відносно низьким, проміжним і високим рівнями NT-proBNP і ST2). Саме за таким принципом побудовано викладення результатів у наступних розділах дисертації.

У розділі 3 наведено дані асоціацій рівнів NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клінічними характеристиками пацієнтів з гіпертонічною хворобою і

ФП. У розділі 4 описано дані ехокардіографічного дослідження і холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ФП залежно від наявності аритмії, її клінічного варіанту, плазмових рівнів NT-proBNP і ST2. У розділі 5 містяться дані щодо показників якості життя у пацієнтів з гіпертонічною хворобою за опитувальниками SF-36 і MLHFQ, асоціації показників якості життя з наявністю ФП і її клінічними варіантами, рівнями NT-proBNP і ST2. Результати підкріплено даними порівняльного і рангового кореляційного аналізу Спірмена. Розділ 6 демонструє результати моделювання клінічного профілю і якості життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ФП за вмістом біомаркерів NT-proBNP і ST2. Саме ці дані дали змогу на основі множинного лінійного регресійного аналізу виділити несприятливі фенотипи пацієнтів. Своєю чергою, це дозволило обґрунтувати ведення пацієнтів з рівнями NT-pro-BNP > 485 нг/л з акцентом на профілактику СН і з рівнями ST2 > 19,8 нг/л з фокусом на діагностику і профілактику уражень коронарних артерій.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” авторка коментує отримані дані, детально висвітлює найважливіші і найцікаві, на її погляд, моменти в аспекті порівняння з даними інших досліджень. Деякі результати є цілком оригінальними і висвітлюються в профільній літературі вперше.

Висновки та практичні рекомендації кристалізують отримані результати дослідження, логічно виходять з поставлених автором завдань, акцентують увагу на аспекти наукової новизни і практичного значення проведеної роботи.

Додатки містять список наукових публікацій за темою дисертації та наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації;

Таким чином, аналіз дисертації в цілому та її окремих розділів свідчить про те, що подана для захисту дисертаційна робота є закінченим оригінальним дослідженням, яке за своєю структурою та змістом повністю відповідає вимогам МОН України щодо вимог оформлення дисертаційних робіт (НАКАЗ №40 від 12.01.2017 року).

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації.

Результати і висновки рецензованого дослідження можна рекомендувати для використання в медичних установах, на базі яких проходять обстеження та лікування пацієнти з ФП з метою оптимізації їх ведення, а також у навчальному процесі на клінічних кафедрах закладів вищої освіти, зокрема, при навчанні лікарів-інтернів, на циклах спеціалізації і тематичного удосконалення з різних аспектів кардіології і функціональної діагностики. Крім того, на ці результати можна і потрібно спиратись при плануванні подальших наукових досліджень з проблеми ФП.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, запитання до здобувача. Принципових зауважень щодо методології роботи, способу аналізу та викладення отриманих результатів, оформлення дисертації немає. Робота за своїм задумом, поставленими завданнями і використаними засобами їх вирішення відповідає сучасним вимогам до наукових досліджень. Нечисленні зауваження стосуються дрібних помилок технічного і редакційного характеру, термінологічних моментів, надмірної кількості скорочень (у тому числі у висновках), у деяких випадках - трактування асоціацій як причинно-наслідкових зв'язків. Утім, вони жодною мірою не впливають на високу оцінку суті, аспектів наукової новизни і практичного значення виконаної роботи.

При обговоренні підсумків роботи пропоную дисертантці відповісти на такі запитання:

1. Який клінічний сенс терміну «прогнозування клінічного портрету»?
2. Які обмеження здійсненого дослідження, зокрема, з позиції діагностики серцевої недостатності в обстежених пацієнтів?
3. Чи впливає контроль частоти серцевих скорочень і фонові медикаментозна терапія у пацієнтів з ФП на рівні досліджених біомаркерів?
4. Чи впливає статус серцевого ритму у пацієнтів з пароксизмальною і персистентною ФП на рівні досліджених біомаркерів?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Закревської Марини Михайлівни “Роль біомаркерів (N-

кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду та стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2) у прогнозуванні клінічного портрету і якості життя пацієнтів гіпертонічною хворобою і фібриляцією передсердь”, яку подано на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є самостійно виконаною, оригінальною і завершеною науковою працею, що містить нові науково обгрунтовані результати, які забезпечують нове вирішення актуального наукового завдання - удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби з різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Закревської М.М. повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. “Про затвердження Вимог до оформлення дисертації”, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”

Офіційний опонент

завідувач кафедри функціональної діагностики

Національного університету охорони здоров’я

України імені П.Л. Шупика

доктор медичних наук, професор

Олег ЖАРІНОВ