

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету №2 Ужгородського національного університету, доктора медичних наук, професора ТОВТ-КОРШИНСЬКОЇ Маріанни Іванівни на дисертацію НЕМІШ Ірини Любомирівни «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.033

Буковинського державного медичного університету МОЗ України, створену згідно наказу ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №31/Д від 12.05.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 9 від 28.04.2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності теми дисертаційної роботи

Впродовж останніх десятиліть швидкий економічний розвиток і соціальний прогрес сприяли зростанню поширеності факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) (високого рівня систолічного артеріального тиску, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, глюкози в плазмі крові натще та ін.) як в українській, так і у світовій популяції. Кількість летальних випадків ІХС зросла з 5,7 мільйона до 9,14 мільйонів протягом 1990-2019 рр. спостереження, що становить 49,2% від усіх летальних випадків, спричинених серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) (М. І. Лутай та ін., 2018; Roth et al., 2020).

Багато дослідників сьогодні приділяють окрему увагу вивченню коморбідного поєднання ІХС та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що супроводжується зростанням ризику розвитку інфаркту міокарда, серцевої недостатності, загострень ХОЗЛ та смерті у даної групи пацієнтів (S. Roversi et al., 2016; R. Pavašini et al., 2016; P. Alter et al. 2019).

Цікавими є й дані щодо впливу ожиріння I ступеня та надлишкової маси тіла на функцію зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ. У одних

дослідженнях зазначалося, що наявність супутнього ожиріння не посилювала суб'єктивне відчуття утрудненого дихання у пацієнтів з ХОЗЛ, що могло бути пов'язано з меншою гіперінфляцією легень у цієї групи хворих (S. Zewari et al., 2017), в той час, як інші дані свідчать про наявність більш вираженої задишки у хворих на ХОЗЛ з ожирінням, що окремі автори пояснюють безпосереднім впливом надмірної ваги на посилену роботу органів дихання (F. García-Río et al., 2014). Крім того, опубліковані дані про те, що найбільш виражений протективний вплив ожиріння I ступеня на функцію легень відмічався у пацієнтів з III-IV стадіями ХОЗЛ у порівнянні з хворими на I-II стадії захворювання (J. Zhu et al., 2020), що заслуговує уваги при вивченні впливу ожиріння на перебіг ХОЗЛ.

Активно обговорюється також прогностичне значення рівня N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) при ХОЗЛ, який, як відомо, є одним із ключових та діагностично значущих маркерів серцевої недостатності. Одні автори зазначають про відсутність вірогідного взаємозв'язку між рівнем даного маркера та тяжкістю ХОЗЛ (M. Adrish et al., 2017), а інші повідомляють про наявність залежності між рівнем NT-proBNP та загостреннями ХОЗЛ (K. Nishimura et al., 2014).

В умовах зазначеної коморбідності з метою підвищення ефективності лікування даної групи хворих автором було запропоновано додаткове застосування ранолазину, який, згідно з настановами Європейського товариства кардіологів 2019 р., включений у перелік додаткових засобів для лікування хронічного коронарного синдрому (ХКС). Проте, дані щодо впливу даного препарату на бронхіальну прохідність при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожирінні залишалися невивченими.

Враховуючи вищезазначене, тема наукової праці Неміш І.Л. є актуальною, оскільки дозволяє вирішити одне з важливих питань внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідності та шляхом додаткового застосування ранолазину.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Неміш І.Л. виконана на сучасному науковому рівні з дотриманням необхідних вимог щодо оформлення наукової праці, головна мета та завдання якої були вирішені у процесі роботи та знайшли відображення у сформульованих висновках та практичних рекомендаціях, які свідчать про наукову цінність рукопису. Висвітлення результатів наукового дослідження відображено також і у інших наукових працях здобувача (тезах, статтях), які були представлені у рамках вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходів, серед яких варто виділити активну участь дисертанта на 29-му та 30-му міжнародних конгресах Європейського товариства пульмонологів, які відбулися у 2019 та 2020 роках. Варто зазначити й про самостійне проведення здобувачем патентного пошуку, збору матеріалів та його аналізу з метою формулювання заявки на корисну модель. За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано патент на корисну модель «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням».

За результатами оцінки наукового рівня дисертаційної роботи здобувача можна зробити висновок про змістовність та послідовність викладення наукової думки дослідника щодо клінічно-патогенетичних особливостей поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння та ефективності додаткового застосування ранолазину в умовах зазначеної коморбідності.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в отриманні цілого ряду цінних доповнень та вперше встановлених даних, пов'язаних з клінічно-патогенетичними особливостями поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння та включенням ранолазину у склад комплексної терапії.

Дисертантом поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу коморбідного поєднання ХКС та ХОЗЛ та ожиріння, оскільки встановлено, що у даної групи пацієнтів спостерігається більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності за даними шкали «активності» SGRQ, а також зниження толерантності до фізичного навантаження при кращих показниках спірометрії у хворих за надлишкової маси тіла. Автором також доповнено наукові дані про те, що у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігаються найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції, істотніші порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, більш виражене системне запалення, вищі показники протеолітичної активності плазми крові, підсилення процесів гемокоагуляції за зменшення фібринолітичної активності плазми крові.

Вперше встановлено, що при поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається кореляція між рівнем NT-proBNP та O_2B_1 , сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE, а також обґрунтовано необхідність додаткового призначення ранолазину хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, що сприяло зниженню частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця, потреби у нітратах, суб'єктивному зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність за допомогою тесту з оцінки ХОЗЛ (TOX), підвищенню якості життя пацієнтів за результатами оцінки компонентів «Симптоми» та «Активність» опитувальника госпіталю святого Георгія (SGRQ), покращенню показників функції зовнішнього дихання, складу тіла та структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Неміш І.Л. характеризується послідовним викладенням матеріалу, у якій отримані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтовані на значному об'ємі клінічної роботи, що не викликає зауважень. У дослідженні взяли участь 110

хворих, яких було розподілено у 5 дослідних груп залежно від коморбідної патології, та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком. У роботі також належним чином сформульовані мета та завдання дослідження, проведений математично-статистичний аналіз отриманих результатів, які були співставлені з даними сучасних літературних джерел, що допомогло вдало сформулювати висновки та практичні рекомендації.

Отже, вищезазначені дані свідчать про те, що основні наукові положення, сформульовані у дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та логічно витікають із отриманих результатів наукової праці.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

При оцінці рівня виконання поставлених наукових завдань відмічається глибоке розуміння та високий рівень знань дисертантки з теми дослідження, що дозволило їй оволодіти необхідною методологією наукової діяльності та вирішити поставлені наукові завдання. Авторка самостійно проводила ряд клінічних методів дослідження: збір анамнезу, підрахунок індексу пачко-років, об'єктивну оцінку стану хворого та вплив ХОЗЛ на життя пацієнта за допомогою тесту TOX, оцінку якості життя пацієнта за опитувальником SGRQ, ступінь вираженості задишки шляхом використання модифікованої шкали задишки Медичної Дослідницької Ради (мМДР), толерантність до фізичного навантаження та ознаки ішемії за тестом з 6-хвилинною ходьбою, ступінь тяжкості ХОЗЛ за результатами інтегрального та модифікованого індексу BODE.

Отже, аналіз дисертаційної роботи Неміш І.Л. свідчить про вільне володіння дисертантом методологією наукового дослідження та високий рівень виконання поставлених наукових завдань.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи Неміш І.Л. суттєво доповнюють патогенетичні механізми поєднання ХКС з ХОЗЛ та ожирінням, пов'язані з

розвитком ендотеліальної дисфункції, порушеннями оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові, системним запаленням, підсиленням процесів гемокоагуляції, що дозволяє цілісно та ґрунтовно відобразити проблему дослідження на сучасному науковому рівні.

Науково-практичне значення результатів роботи для працівників галузі охорони здоров'я полягає у тому, що з метою встановлення тяжкості перебігу прогнозу ХКС, ХОЗЛ та ожиріння варто рекомендувати визначати толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби, розраховувати індекс BODE та рівень NT-proBNP. Іншим практичним аспектом роботи є рекомендація для даної групи пацієнтів застосовувати ранолазин у складі комплексної терапії, що допоможе зменшити вираженість клінічних проявів захворювання, покращити функцію зовнішнього дихання, склад тіла та структурно-функціональні параметри міокарда, а також вплинути на досліджувані коморбідні шляхи взаємообтяження.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація побудована традиційно, викладена на 219 сторінках та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Проілюстрована наукова робота 20 таблицями, 12 рисунками та містить 11 додатків, які вдало доповнюють отримані результати. За структурою та об'ємом дисертація відповідає вимогам, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року.

Анотація дисертації чітко та стисло відображає основні положення наукової праці, їх наукову та практичну цінність.

У вступі описано актуальність, інформацію про апробацію результатів дослідження на науково-практичних заходах та про публікації здобувача.

основні положення роботи, які викладені відповідно до основних вимог щодо оформлення цієї частини.

I розділ «Сучасний стан проблеми коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння» – огляд сучасних літературних джерел згідно з визначеною метою та завданнями дисертаційного дослідження з наведенням нещодавніх епідеміологічних даних поширеності зазначеної коморбідності, патогенетичних особливостей даного поєднання та останніх тенденцій у лікуванні.

II розділ «Матеріали та методи дослідження» присвячений детальному опису дизайну дослідження, обраних дисертантом клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів із зазначенням даних про дотримання основних принципів біоетики на основі загальноприйнятих світових та вітчизняних нормативно-правових документів.

У III розділі «Особливості клінічного перебігу при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння» широко представлені результати клінічного обстеження пацієнтів п'яти груп із встановленням найбільш частих скарг хворих та оцінкою їх якості життя за даними опитувальників, показників функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, структурно-функціонального стану міокарда, частоти порушень ритму та провідності та прогнозу в обраних групах дослідження.

У четвертому розділі «Аналіз показників ліпідограми, маркерів ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення, стану системи гемостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння» наводяться найбільш характерні зміни біохімічних показників у обраних групах пацієнтів.

У п'ятому розділі «Прогностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та рівня еозинофілів у периферичній крові за коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння»

виділено значення натрійуретичного пептиду як маркера прогнозу та тяжкості перебігу у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням.

У шостому розділі «Вплив ранолазину на клінічний перебіг, лабораторні маркери, показники функції зовнішнього дихання та структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням» чітко обгрунтована доцільність отримання ранолазину хворими на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» детально пояснено отримані наукові дані на основі аналізу сучасних літературних джерел.

Прикінцеві положення – висновки та практичні рекомендації розширено відображають отримані результати наукового дослідження. Список сучасних літературних джерел оформлений відповідно до вимог.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати наукової праці мають важливе практичне значення, пов'язане з наведеними у роботі даними щодо ефективності застосування ранолазину у складі комплексної терапії хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, що дозволяє рекомендувати їх впровадження у навчальний процес підготовки майбутніх лікарів та практичну діяльність сімейних лікарів, лікарів-терапевтів, пульмонологів. На сьогодні результати роботи впроваджені у практику семи лікувально-профілактичних закладів України.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні помилки (зокрема, наявністю повторень інформації, інколи використовуються складні граматичні конструкції), що не впливає на значущість роботи.

У якості дискусії дисертанту пропоную відповісти на кілька запитань.

1. Чому, на Вашу думку, кращі показники функції зовнішнього дихання відмічалися у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла?

2. Що стало підставою для вивчення значення NT-proBNP у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння?

3. Чим, на Вашу думку, зумовлений вплив додаткового застосування ранолазину на функцію зовнішнього дихання?

10. Відсутність порушення академічної доброчесності

За результатами проведення первинної експертизи на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності комісією Буковинського державного медичного університету дисертації Неміш Ірини Любомирівни «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism» було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних (99%), що свідчить про відсутність фактів академічного плагіату в дисертаційній роботі щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»

Дисертація Неміш Ірини Любомирівни «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, яка дозволяє вирішити одне з актуальних питань внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідності та шляхом додаткового застосування ранолазину.

За ступенем актуальності теми, методологією дослідження, науковим рівнем, змістом, обґрунтованістю результатів, висновків і практичних рекомендацій дисертація Неміш Ірини Любомирівни «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням» у повній мірі відповідає п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року № 44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка – Неміш Ірина Любомирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент –
завідувачка кафедри
внутрішніх хвороб
медичного факультету №2
Ужгородського національного
університету, доктор
медичних наук, професор



Маріанна ТОВТ-КОРШИНСЬКА

