

ВІДГУК

офіційного опонента,

завідувача кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора

Федорова Сергія Валерійовича

на дисертаційну роботу

Гусарчук Анни Георгіївни

на тему: «Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту:

особливості лікувальної тактики»,

подану на здобуття ступеня доктора філософії

у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.048 Буковинського державного медичного університету

з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Актуальність проблеми, яка висвітлена у даній роботі не викликає сумніву. Відомо, що хворі на ревматоїдний артрит (РА) мають у 1,5–2,0 рази вищий ризик розвитку хронічних коронарних синдромів (ХКС), порівняно із загальною популяцією, подібний за величиною до ризику, пов'язаного з цукровим діабетом (Solomon DH et al., 2016). Зазначений підвищений ризик ХКС очевидний ще до клінічних проявів РА: за даними ряду досліджень, на момент встановлення діагнозу в пацієнтів із РА була більш ніж утричі більша ймовірність перенести інфаркт міокарда, ніж при відсутності РА. Експертний комітет Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) рекомендує помножити показники серцево-судинного ризику (наприклад, за Framingham чи SCORE/SCORE2) на 1,5 у деяких хворих на РА, щоб відобразити їх підвищений ризик серцевих захворювань (Peters MJ et al., 2020).

Обсерваційні дослідження свідчать, що пацієнти з РА рідше отримують засоби як первинної, так і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. Більше того, стенокардія також часто може бути недостатньо діагностованою; при цьому біль у грудях пояснюється ревматоїдним артритом, а не ішемічною хворобою серця, можливо, через те, що лікарі не розуміють підвищений ризик розвитку ХКС, і направлення до кардіолога є менш імовірним. Пацієнти з РА та гострим інфарктом міокарда

рідше отримують реперфузійну терапію та препарати вторинної профілактики, такі як бета-блокатори та гіполіпідемічні засоби, а також мають меншу ймовірність реваскуляризації, ніж пацієнти з ІХС та без РА (Van Doornum S et al., 2020).

Імунні основи серцево-судинних захворювань і РА мають багато спільного. Крім того, циркулюючі реагенти гострої фази, такі як С-реактивний білок, значно підвищені при РА і є маркерами ризику серцево-судинних захворювань у загальній популяції. Розуміння факторів, відповідальних за захворювання серця у пацієнтів з РА, таких як аномальна імунна відповідь і хронічне запалення, може призвести до нових терапевтичних цілей у профілактиці захворювань серця.

Системне запалення відіграє важливу роль через прямий і непрямий вплив на серцево-судинну систему. Необхідні додаткові дослідження, щоб окреслити механізми захворювання, а також розробити й оцінити інструменти оцінки ризику, біомаркери, стратегії профілактики та лікування, які є специфічними для РА.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

При виконанні дисертаційної роботи авторкою використані сучасні методи дослідження. Загальний обсяг проведених досліджень, застосовані методики, результати статистичної обробки даних, представлені дисертанткою, дозволяють стверджувати про достатню міру обґрунтованості та достовірності основних положень дисертації й отриманих даних.

Результати науково-дослідної роботи повністю відображені в 14 публікаціях, з яких п'ять статей (3 - у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному журналі, який належить до міжнародної науково-метричної бази SCOPUS, 1 стаття – у науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу) і 9 статей та тез – у матеріалах наукових конференцій, конгресів, пленумів.

Основні положення дисертаційної роботи обговорені та представлені на науково-практичних конференціях: V Буковинському міжнародному медико-

фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених (Чернівці, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 2018), 100-ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2019), Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО (Чернівці, 2019), 101-ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2020), VII Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО 2020 (Чернівці, 2020), VIII Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО 2021 (Чернівці, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2021), 103-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2022).

Дисертаційне дослідження виконувалося в рамках планових науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованих способів лікування хворих на артеріальну гіпертензію, дифузні ураження печінки невірусного походження та хронічні дерматози з урахуванням стану ендокринної, імунної систем, кишкового біоценозу та метаболічних процесів» (№ держреєстрації 0115U002763) та «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ держреєстрації 0120U101550). Дисертантка є співвиконавицею обох зазначених тем.

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

Наукова новизна даного дослідження полягає в наступному:

- авторкою досліджені зміни показників ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді у хворих на РА з та без ХКС з урахуванням NO-продукуючої функції ендотелію, а саме рівень нітритів та нітратів плазми крові, вміст у крові судинного ендотеліального фактора росту VEGF та CD28;
- проаналізований загальний стан здоров'я та якість життя хворих на РА з та без супутнього ХКС та показано, що для пацієнтів із коморбідними РА і ХКС характерною є нижча оцінка власного стану здоров'я, яка додатково погіршується з віком та в міру зростання тривалості основного захворювання;
- застосована індивідуалізована схема призначення терапії та вивчена клінічна ефективність L-лізину есцинату у хворих на РА з та без супутнього ХКС;
- оцінений вплив стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на показники ендотеліальної дисфункції, імунологічної відповіді у хворих на РА з та без супутнього ХКС.

У наукових публікаціях авторки представлені всі основні напрямки досліджень, проведене їхнє узагальнення та аналіз із наданням ґрунтовних висновків.

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

Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів, повністю відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Дисертанткою опрацьована достатня кількість літературних джерел (усього 307, у тому числі – 255 закордонних), що дозволило провести

реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі недосліджені та суперечливі питання.

Ретельно підібрані клінічні групи пацієнтів. У ході дослідження було обстежено 156 хворих, з них – 60 мали встановлені діагнози РА та ХКС, 35 – лише РА без супутньої кардіоваскулярної патології та 61 – із ХКС. Спостереження проводили упродовж 2018-2022 років. Дослідження виконані з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 р.р.).

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

Науково-дослідна робота виконана на високому науково-методичному рівні відповідно до структурних та календарних планів проведення наукового дослідження, на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних клінічних методів, повної статистичної обробки отриманих даних.

Детально розроблений та методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив авторці отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, які повністю відповідають поставленій меті.

Авторкою застосований повний спектр загальноклінічних досліджень: анамнез (оцінка тривалості симптомів РА, визначення кількості болючих суглобів (КБС) та кількості набряклих суглобів, родиний анамнез захворювання); фізикальний огляд хворого (оцінка суглобів 66/68 з виявленням болючих та набряклих суглобів); лабораторне біохімічне дослідження крові (швидкість осідання еритроцитів, вміст РФ, СРБ); інструментальні дослідження (ЕКГ, ехокардіоскопія, рентгенографія суглобів кистей та стоп, рентгенографія органів грудної клітки). Активність РА визначалася за допомогою клінічних індексів DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ). За допомогою опитувальника SF-36 оцінена якість життя пацієнтів.

Лабораторне обстеження передбачало як стандартні, загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з дослідженням рівнів калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубіну, глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності, триацилгліцеринів) так і наукову складову, а саме оцінку ендотеліальну дисфункцію шляхом дослідження NO-продукуючої функції ендотелію та кількісної оцінки вмісту у крові хворих судинного ендотеліального фактора росту (VEGF); визначення вмісту VEGF та CD28 у сироватці крові; дослідження рівня VEGF та CD28 у день прибуття й через один місяць лікування.

Статистична обробка і аналіз даних проведено з використанням сучасних методів та системного підходу з використанням відповідних комп'ютерних програм.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження

Авторкою запропонована удосконалена схема лікування пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС шляхом призначення додатково до базисного лікування L-лізину есцинат® у дозі 10 мл (2 ампули) шляхом повільних внутрішньовенних інфузій після розведення разової дози до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду тривалістю 10 днів з метою покращення якості життя, стабілізації імунної відповіді у вигляді зменшення рівня прозапального маркера VEGF у обраної категорії пацієнтів.

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України: терапевтичних відділень різних лікарень, як-от: КНП «Глибоцька ЦРЛ», КНП «Герцаївська міська лікарня», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска», в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація оформлена відповідно до вимог до дисертаційних робіт; складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Робота викладена на 146 сторінках основного тексту, включає в структуру 24 таблиць та 32 рисунків. Список використаних джерел включає 307 літературних джерел, з яких 52 джерел кирилицею та 255 – латиницею.

У вступі викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження. Вступ оформлено за загальноприйнятою схемою.

У розділі «Огляд літератури», автор надає ретроспективні та сучасні дані про поширення ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому в світі та Європі, описує сучасні уявлення про клінічні особливості, механізми розвитку та взаємного обтяження при ревматоїдному артриті в поєднанні з хронічним коронарним синдромом; звертає увагу на дані клінічних та експериментальних досліджень про імунологічну реактивність хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з хронічним коронарним синдромом; описує особливості медикаментозної терапії хворих на ревматоїдний артрит при коморбідності з хронічним коронарним синдромом.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» представлені дизайн та програма дослідження. Матеріал викладений в доступній для сприйняття формі. Детально описані клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, а також – методика статистичного аналізу.

У третьому розділі проведений детальний аналіз основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, які характеризують перебіг РА окремо та у поєднанні з ХКС; показано, що ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС, значною виразністю клінічної симптоматики. Авторкою відмічене вагоме поширення дисліпідемії в

хворих на РА, що підвищує кардіоваскулярний ризик. Показані зміни функцію ендотелію при поєднанні РА та ХКС, що проявляється зменшенням сумарного вмісту метаболітів NO, зростанням вмісту VEGF, та динамікою титрів sCD28.

У четвертому розділі дисертанткою досліджена якість життя хворих на РА та ХКС: відмічене суттєвіше обмеження фізичних функцій, порівняно з ізольованим РА; при цьому, коморбідність РА з ХКС менше позначається на фізичній складовій здоров'я хворих, але суттєво погіршує психічну складову здоров'я, що погіршує прихильність до лікування. Заслуговує уваги характеристика варіабельності серцевого ритму при проведенні холтеровського моніторингу ЕКГ; відмічена більша кількість епізодів больової та безбольової ішемії міокарда при поєднанні РА та ХКС.

У п'ятому розділі наведені дані власних досліджень щодо ефективності запропонованої стратегії фармакологічного менеджменту РА та ХКС із включенням L-лізину есцинату. Відмічений адитивний вплив згаданого ліку на показники ліпідного обміну, унормування ендотеліальної функції, зменшення рівнів VEGF в окремих категорій хворих та поліпшення якості життя.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка надає аналітичне узагальнення попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. Даний розділ містить обговорення отриманих даних та їхнє порівняння із існуючим світовим досвідом та результатами клінічних та експериментальних досліджень; визначає наукову новизну і практичну значущість проведеного дослідження.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану авторкою в результаті проведених власних досліджень, аналізі та узагальненні отриманих даних.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

З урахуванням результатів дослідження авторка пропонує з метою верифікації прогресування та ризику розвитку ускладнень ССЗ у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС проводити визначення показників

ліпідограми, незалежно від віку та статі; в якості потенційних біомаркерів ендотеліальної дисфункції можна використовувати рівні метаболітів NO у крові пацієнтів з РА з та без супутньою ХКС, а для оцінки активності РА у пацієнтів різних вікових груп та різної тривалості захворювання слід використовувати рівні VEGF та sCD28. Запропоновано включення до схеми лікування таких хворих L-лізину есцинат із метою покращення якості життя, стабілізації імунної відповіді тощо.

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України: терапевтичних відділень різних лікарень, як-от: КНП «Глибоцька ЦРЛ», КНП «Герцаївська міська лікарня», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска», в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

Теоретичні положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до включення в лекційний матеріал та матеріали практичних занять для студентів, лікарів-інтернів терапевтичних кафедр.

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

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

Побажання:

1. Огляд літератури слід було б закінчити підсумком стосовно наявних та невирішених питань лікування хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з хронічним коронарним синдромом.

2. В окремих рисунках бракує цифрових значень та показника вірогідності різниці.

3. У висновку 3 бракує цифрового (абсолютні чи відносні значення) підтвердження положень.

4. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні огріхи.

Слід відмітити, що всі зауваження носять дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від роботи.

У ході рецензування роботи виник ряд запитань:

1. Відомо, що при ревматоїдному артриті традиційні чинники кардіоваскулярного ризику мають менший вплив на розвиток серцево-судинних недуг (наприклад, ліпідний парадокс чи парадокс індексу маси тіла), ніж у загальній популяції. На Вашу, думку, які чинники відіграють важливу роль у прогресуванні атеросклерозу при ревматоїдному артриті?

2. Із чим, на Вашу думку, пов'язане зменшення вмісту в крові рівнів sCD28 у міру прогресування ревматоїдного артриту?

3. З якими, на Вашу думку, патогенетичними механізмами пов'язана додаткова протизапальна активність L-лізину?

4. Чи зустрічалися побічні реакції досліджуваного препарату в пацієнтів, які додатково отримували L-лізин?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Гусарчук Анни Георгіївни на тему «Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: особливості лікувальної тактики» є оригінальним і складає 97 %.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гусарчук Анни Георгіївни на тему «Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: особливості лікувальної тактики», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Ілащук Тетяни Олександрівни та представлена на здобуття ступеня доктора

філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 222 «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У роботі подані науково-обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують важливе завдання клінічної медицини – удосконалення діагностики поєданого перебігу РА та ХКС, та індивідуалізації лікувальних заходів шляхом вивчення основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, лабораторних, електрокардіографічних показників та якості життя пацієнтів.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та усім вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Сергій ФЕДОРОВ

