

РЕЦЕНЗІЯ

завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора **Тащука Віктора Корнійовича** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб **Гусарчук Анни Георгіївни** на тему: «Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: особливості лікувальної тактики», представлену до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ ДФ 76.600.048, що створена згідно наказу в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №106/Д від 22.11.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 5 від 27.10.2022 року з правом прийняття до розгляду з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертаційної роботи

Ревматоїдний артрит (РА) – найпоширеніше хронічне системне аутоімунне захворювання, що уражує перш за все суглоби і виявляється у 1% популяції, значно впливає на якість життя та призводить до негативних соціальних наслідків, в тому числі за інвалідизації пацієнтів з даною патологією, з переважанням піку захворювання в п'ятому десятиріччі і у жінок в співвідношення 3:1 з чоловіками. Як зазначають *Avi Aronov et al.* (2022) діагноз РА пов'язаний із збільшенням на 50% смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), а традиційні фактори ризику атеросклеротичного ССЗ є прогностичними та тісно пов'язані з прогресуванням ССЗ у пацієнтів з РА, проте лише фактори, що підвищують ризик, не пояснюють надмірний тягар ССЗ серед цієї популяції пацієнтів. Зазначається також, що ліки, які зазвичай призначають для лікування РА, такі як глюкокортикоїди та цільові синтетичні протиревматичні засоби, що модифікують захворювання (*disease-modifying antirheumatic agents, DMARDs*), асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій. Тому Робоча група Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) рекомендує

кожні п'ять років оцінювати ризик ССЗ у пацієнтів з РА і розглядати повторну оцінку зі значними змінами в протиревматичних препаратах, в той же час Рекомендації Американського коледжу ревматології з лікування 2021 р. при РА не вказують, як проводити скринінг та оцінювати ризик ССЗ. Ризик атеросклеротичного ССЗ, викликаного РА, порівняний з цукровим діабетом (Aronov A. et al., 2022). Автори згадують, що рекомендації щодо профілактики атеросклеротичних ССЗ при РА не містять впроваджень щодо конкретного захворювання, що може пояснити низький рівень використання гіполіпідемічних та антигіпертензивних препаратів у цій когорті.

Отже, дослідження такої коморбідності, як РА та хронічний коронарний синдром (ХКС), вивчення факторів ризику, впровадження методів ранньої діагностики та дослідження особливостей лікувальної тактики і обумовлює актуальність вивчення особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поєднанням РА та ХКС, проведене в роботі Гусарчук Анни Георгіївни на тему: «Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: особливості лікувальної тактики» є актуальним.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки.

Дисертація Гусарчук А.Г. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень (156 хворих на ХКС чи / та РА), що є необхідною умовою реалізації поставлених мети та завдань дослідження. Авторкою опубліковано 14 наукових праць, з яких: 3 статті – у наукових фахових виданнях України; 1 стаття – у періодичному науковому виданні, проіндексованому в науково-метричній базі даних Scopus; 1 стаття – у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; 9 статей і тез наукових доповідей – у матеріалах наукових конференцій, конгресів, пленумів.

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

У дисертаційній роботі А. Г. Гусарчук оновлено основні демографічні та клінічно-анамнестичні дані, що характеризують перебіг ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця у пацієнтів Чернівецької області, встановлено, що ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС у хворих Буковинської популяції, яка може виявлятися у даного контингенту вже у молодому – до 45 рр – віці.

Вперше досліджено 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 нітритів плазми крові, вміст у крові судинного ендотеліального фактора росту VEGF та CD28 та доведено, що у молодому та середньому віці на фоні менш вираженої ендотеліальної дисфункції та меншої тривалості РА вміст метаболітів NO у крові хворих значно зростає, особливо суттєво за рахунок компоненти NO₃-, яка утворюється переважно при гострому чи хронічному запаленні. З віком, та за супутнього ХКС на фоні тривало існуючого РА поглиблюється ЕД, при якій механізми стимуляції продукції монооксиду азоту виснажуються настільки, що сумарний вміст метаболітів NO починає зменшуватися, порівняно з хворими молодшого віку. По мірі збільшення тривалості захворювання у крові хворих зростає вміст судинного ендотеліального фактора росту, який, водночас, не виявив вікової залежності за РА і не змінювався додатково за супутнього ХКС. Рівні sCD28 вищі у хворих із менш тривалим РА, і починають зменшуватися зі збільшенням тривалості захворювання. При цьому, показники дещо вищі у хворих молодого та середнього віку, що дає можливість розглядати їх як потенційні біомаркери активності захворювання.

Вперше проаналізовано загальний стан здоров'я та якість життя хворих на РА за 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 по мірі зростання тривалості основного захворювання. За даними індексу HAQ, у хворих із РА та ХКС суттєвішим є обмеження фізичних функцій, а також у цій популяції вищий відсоток хворих із порушенням функцій, яке розцінене як значне, порівняно з ізольованим РА. Коморбідність РА з ХКС менше позначається на фізичній складовій здоров'я хворих, але суттєво погіршує психічну складову здоров'я, сприяючи соціальній дезадаптації, розвитку тривожності та виникненні схильності до депресій, негативно відображається на сприйнятті хворим перспектив свого лікування.

Вперше застосовано індивідуалізована схема призначення терапії та вивчена клінічна ефективність L-лізину есцинату у хворих на РА з та без супутнього ХКС. Вперше проведено порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на біохімічні параметри крові у хворих на РА з та без супутнього ХКС. Вперше оцінено 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.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових

положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота А.Г. Гусарчук є завершеною науковою працею, що присвячена удосконаленню діагностики поєданого перебігу РА та ХКС з індивідуалізацією лікувальних заходів шляхом вивчення основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, лабораторних, електрокардіографічних показників та якості життя пацієнтів. Для реалізації мети дослідження обстежено 156 хворих, з них – 60 пацієнтів з діагнозом в констеляції РА та ХКС, 35 – РА без супутньої кардіоваскулярної патології, 61 – з ХКС та 22 здорових добровольців. Методологія дослідження відповідає поставленим завданням та не суперечить нормам біоетики.

Об'єм клінічного матеріалу є достатнім для обґрунтування та аргументації отриманих результатів, достовірність яких не викликає сумнівів.

Висновки та практичні рекомендації базуються на даних отриманих в ході виконання дослідження, є достатньо аргументованими та логічно пов'язаними з сутністю роботи.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Автором реалізовані мета і 6 завдань дослідження з побудовою системи удосконалення діагностики поєданого перебігу РА та ХКС та індивідуалізації лікувальних заходів з оцінкою основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, лабораторних показників із визначенням рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції – NO-продукуючої функції ендотелію (рівень нітритів плазми крові, NO_2^-); рівень нітратів (NO_3^-); кількісної оцінки вмісту у крові хворих судинного ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor - VEGF) та імунорегуляторного маркеру sCD28 і якості життя пацієнтів.

Використаний математичний аналіз об'єктивізує висновки дослідження в умовах порівняння власних кількісних даних за провадження рангового критерію Манна-Уїтні (U-критерій Уїлкоксона), Крскелла-Уолліса для незалежних вибірок та T-критерію Уїлкоксона для залежних вибірок, якісні дані порівнювали за критерієм Хі-квадрат або точним критерієм Фішера для незалежних вибірок та за критерієм Мак-Немара для залежних вибірок, кореляційний аналіз виконували з оцінкою коефіцієнту кореляції рангів Спірмена.

Отже, робота А.Г. Гусарчук виконана на високому науковому рівні, не порушує принципи академічної доброчесності та відповідає чинним вимогам законодавства.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у суттєвому доповненні наукових даних щодо клінічного перебігу, показників функціонального стану ендотелію, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, системного запалення, прогностичного значення рівня sCD28 та VEGF в умовах коморбідного поєднання РА та ХКС.

Вдосконалено схеми лікування пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС за рахунок 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.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці

Практичні рекомендації стисло відображають основні результати дослідження, сформульовані чітко та конкретно, можуть бути застосованими в клінічну практику на різних рівнях надання медичної допомоги.

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику лікувально - профілактичних закладів України, зокрема терапевтичних відділень різних лікарень: 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.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці

Результати дослідження А.Г. Гусарчук є рекомендованими до впровадження в клінічну практику з метою покращення якості життя, стабілізації імунної відповіді стосовно оцінки можливості використання основних положень роботи – за оцінки основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, лабораторних із визначення рівня маркерів ендотеліальної дисфункції - NO-продукуючої функції ендотелію (рівень нітритів плазми крові, NO₂⁻, ммоль/л); рівень нітратів (NO₃⁻, ммоль/л); кількісної оцінки вмісту крові хворих VEGF та CD28, електрокардіологічних показників та якості життя пацієнтів.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У дисертаційній роботі та у наукових публікаціях із використанням результатів дослідження не виявлено ознак порушення академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження Гусарчук Анни Георгіївни містить посилання на першоджерела цитованої інформації чи використаного фактажу, скриптів тощо. Виконано усі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність. Надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел. Оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 97 % за даними перевірки системою сервісу “Antiplagiarism”.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам
Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «ПОРЯДКУ
присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової
спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про
присудження ступеня доктора філософії»**

Дисертаційна робота Гусарчук Анни Георгіївни «Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: особливості лікувальної

тактики», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, в ході виконання якого було досягнуто мети, вирішено завдання дослідження, чітко сформульовано висновки та практичні рекомендації. Робота, представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, оформлена відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». За сучасними науково-методичним рівнем, актуальністю та науково-практичним значенням дисертаційне дослідження відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Гусарчук Анна Георгіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та спортивної
медицини Буковинського державного
медичного університету, Заслужений лікар
України, д.мед.н., професор

Віктор

Віктор ТАЩУК

28.12.2022 р.

Підпис <i>Ташчука В</i>
засвідчую:
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету



м. Анна Гусарчук