

РЕЦЕНЗІЯ

**доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології
Івано-Франківського національного медичного університету**

МОЗ України Дідушко Оксани Миколаївни

**на дисертаційну роботу Бондарєвої Олени Олександрівни «Клініко-
патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі
цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії»,**

подану на здобуття ступеня

доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.041

Івано-Франківського національного медичного університету

з галузі знань 22 – Охорона здоров'я

за спеціальністю 222 – Медицина

Ступінь актуальності обраної теми

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються лідерами та посідають чільне місце в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації населення світу, незалежно від рівня економіки.

Із урахуванням останніх даних, ССЗ обумовили понад 3,87 млн смертей у Європі (до 1,76 млн випадків серед чоловіків та понад 2 млн – серед жінок). Слід зауважити, що в останнє десятиріччя відмічається тенденція до зниження випадків захворюваності та смертності внаслідок атеросклеротичних ССЗ у багатьох європейській країнах. Проте, в країнах Східної Європи, реєструється вища смертність від ССЗ.

Смертність в Україні внаслідок ССЗ у 2021 році склала 60,2%, головним чином, за рахунок ІХС – 42,1%.

З іншого боку, цукровий діабет (ЦД) 2 типу визнаний експертами ВООЗ як головна неінфекційна пандемія. За даними International Diabetic Federation, 537 млн дорослих осіб (віком 20 – 79 років) хворіють на ЦД. Загалом, кожний десятий дорослий має діабет. Прогнозується зростання даного захворювання до 783 млн випадків у 2045 році. Поширення ЦД вище в країнах низької та

проміжної економіки: близько трьох із чотирьох хворих – мешканці саме цих країн.

ЦД асоційований із підвищеним ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС). 25-30% хворих, госпіталізованих із приводу гострого інфаркту міокарда, мають супутній діабет.

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих на ГКС, зокрема широке впровадження стратегії ранньої реваскуляризації міокарда (коронарне стентування/шунтування) і суттєве зменшення випадків смерті серед реваскуляризованих пацієнтів, загальна смертність продовжує залишатися високою – 12-15 %.

Виходячи із вищезазначеного, дисертаційна робота, яка присвячена вивченню проблеми особливості перебігу та оптимізації терапії ГКС на тлі ЦД 2 типу є актуальною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Основні результати проведеної роботи достатньо повно викладені в 9 наукових публікаціях та розкривають основний зміст дисертації. Серед них: 4 статті у фахових наукових вітчизняних та іноземних виданнях (із них – 3 статті у вітчизняних виданнях, 1 стаття – у науково-метричних виданнях країн Європейського союзу) та 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Структурні та функціональні зміни внутрішніх органів при хронічних неінфекційних захворюваннях: можливості медикаментозної корекції» (номер державної реєстрації 0121U108893). Здобувач є співвиконавцем цієї НДР.

Наукова новизна отриманих результатів досліджень

Науковий рівень роботи достатньо високий, оскільки автором доповнені знання про перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу, що характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому ($\phi=+0,25$); більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження (у 3,86 рази), розвитком важчого класу ГСН за Killip ($\phi=+0,27$), вищим ризиком небажаних серцево-

судинних подій за шкалою GRACE (на 18,8%); виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої ХХН (у 3,47 раза); нижчою якістю життя (у 1,34 раза).

Встановлено, що супутній цукровий діабет 2 типу в хворих на ГКС характеризується більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу, доповненні знання про провідну роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі.

Уперше показана залежність між ризиком багатосудинного пошкодження вінцевих артерій у хворих на ГКС на фоні ЦД 2 типу та вмістом у крові ХСЛПНГ ($\varphi=+0,35$), загальним числом лейкоцитів ($\varphi=+0,34$), рівнем NTproBNP ($\varphi=+0,27$), показником триацилгліцерол-глюкозного індексу ($\varphi=+0,39$).

Відмічено, що супутній ЦД 2 типу обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда при гострому коронарному синдромі

Уперше встановлена залежність між рівнями галектину-3 у крові хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini.

Доведено, що додаткове призначення емпагліфлозину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості; зниження рівнів у крові HbA1c, hsCRP, ММП-9, NT-proBNP; поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ.

Показано, що поєднана фармакологічна терапія з використанням емпагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром на тлі ЦД 2 типу обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійчих нітратах; потенціює зниження рівнів у крові ХС ЛПНГ; поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому (зниження числа лейкоцитів, головним чином – за рахунок нейтрофілів, та окремих лейкоцитарних індексів - ІСНЛ, ІСН/ЛМ та явищ фіброзу (зменшення вмісту в крові галектину-3).

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

Дисертаційна робота Бондаревої Олени Олександрівни є ґрунтовним науковим дослідженням, виконана на високому науково-методичному рівні. Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації відповідають меті роботи та поставленим завданням дослідження, а їх достовірність підтверджується отриманими результатами загальноклінічних, біохімічних, спеціальних лабораторних, імуноферментних, інструментальних методів. Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі, ґрунтується на обстеженні 124 хворих на гострий коронарний синдром без ЦД та супутнім ЦД 2 типу, що дає змогу отримати об'єктивні дані. Формування груп хворих, підбір методик відповідають меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати.

Дисертант послідовно і логічно викладає отримані результати. Ілюстративний матеріал свідчить і підтверджує достовірність і значущість проведених досліджень.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук та проаналізовано наукову літературу. Здобувач самостійно здійснила клінічний етап наукової роботи – відбір хворих, опитування, їх фізикальне, клінічне, біохімічне обстеження та лікування. Автором сформована база даних, проведене статистичне опрацювання результатів дослідження, співставлень отримані результати з даними літератури, узагальнено дані і оформлено дисертацію, забезпечено впровадження результатів дослідження у практику лікувальних закладів. Провідною є участь дисертантки в підготовці результатів досліджень до публікацій. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих сумісно зі співавтором, участь здобувача є визначальною, матеріали дослідження та висновки належать здобувачу.

Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Проведені дослідження з використанням сучасних методик й методів статистичної обробки даних дозволили отримати вагомі результати, які суттєво поглибили розуміння механізмів перебігу та лікування ГКС на тлі ЦД 2 типу.

Подана до захисту наукова робота має і велике практичне значення. В результаті проведеної роботи показана значущість дослідження. На підставі одержаних результатів розроблені та впровадженні відповідні алгоритми прогнозування перебігу та лікування ГКС на тлі ЦД 2 типу.

Запропонований спосіб прогнозування перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу шляхом використання триацилгліцерол-глюкозного індексу.

Рекомендовано використовувати в практиці лікарів лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ) із метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі ЦД 2 типу.

Удосконалено та доповнено спосіб лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу з використанням у додаток до базової терапії емпагліфлозину (у дозі 10 мг на добу) та триметазидину (у дозі по 35 мг двічі на добу).

Основні положення і висновки дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Національного інституту серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова (затв. 31.10.2022), комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (затв. 31.10.2022), комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (затв. 31.10.2022), кардіологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Коломийська центральна районна лікарня» (затв. 28.10.2022).

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрах внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Є.М. Нейка (затв. 04.10.2022); терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти (затв. 03.10.2022); пропедевтики внутрішньої медицини ім. проф. М.М. Бережницького Івано-Франківського

національного медичного університету (затв. 19.09.2022); кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (затв. 06.10.2022); кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету (затв. 01.11.2022), кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 (затв. 05.10.2022), кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (затв. 03.10.2022).

Відповідні акти впровадження представлені в додатку.

Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність

Рукопис роботи складено за загальноприйнятою схемою і вимогами до кандидатських дисертацій. Дисертація викладена українською мовою на 220 сторінках друкованого тексту, складається з титульного аркуша, анотації державною та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, основної частини, списку літературних джерел та додатків. Основна частина складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображені матеріали та методи дослідження, а також клінічна характеристика хворих, двох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 147 сторінок друкованого тексту. Роботу проілюстровано 21 рисунками та 32 таблицями. Список використаних джерел містить 262 найменування, із яких 16 кирилицею та 246 латиницею.

У **вступі** здобувач розкриває актуальність обраної теми дослідження, акцентуючи увагу на проблемі поширення та глобального впливу ЦД 2 типу на розвиток серцево-судинних захворювань Автор формулює її основну мету і задачу, висвітлює наукову новизну і практичну значимість одержаних результатів роботи, особистий внесок в роботу, дані щодо апробації результатів дослідження. Чітко вказується ступінь наукової новизни (який вказує на відмінність отриманих результатів від відомих у літературі).

В огляді літератури проаналізовані дані з наукових джерел, які висвітлюють клініко-патогенетичні особливості перебігу та менеджменту ГКС в хворих на ЦД 2 типу.

Огляд літератури написаний кваліфіковано, займає 30 сторінок. У розділі обґрунтовано визначено низку питань, які до сьогоднішнього дня залишаються нез'ясованими і потребують подальшого вивчення. Досить детально висвітлено питання сучасного уявлення патогенезу гострого коронарного синдрому та особливості перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу, а також нові підходи до лікування.

На основі проведеного огляду літератури автор цілком аргументовано довела актуальність свого дослідження, обґрунтувала необхідність підбору оптимальних схем лікування.

У розділі **«Матеріал і методи дослідження»** автор подає загальну характеристику обстеженого контингенту хворих, опис комплексу застосованих сучасних методик – загальноклінічні, антропометричні, інструментальні, лабораторного обстеження та статистичні методи, які є адекватні до мети та завдань дослідження. Автор наводить характеристику та обґрунтування використаних методик, детальний опис етапів їх виконання. Розділ структурований на шість підрозділів, викладений на 19 сторінках, ілюстрований 1 таблицею та 4 рисунками.

У двох розділах наведені результати власних досліджень.

У **III розділі «Клінічні та патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу»** дисертанткою встановлено, що ГКС за умови розвитку на тлі супутнього ЦД 2 типу характеризується частішим дебютом із нетипового больового синдрому та виразними проявами задишки, залученням у патологічний процес кількох гілок вінцевих артерій, розвитком гострої серцевої недостатності вищого класу за Killip, а також вищим ризиком повторного ІМ чи смертності за шкалою GRACE, нижчою суб'єктивною оцінкою якості життя.

Здобувач робить висновок, що перебіг ГКС на тлі діабету характеризується активацією елементів системного запалення низької інтенсивності, що

проявляється зростанням в крові кількості лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та лімфопенією; збільшенням рівнів hs CRP та ММП-9. Відмічено надмірну активацію моноцитів/макрофагів, виділених із крові хворих на ГКС на фоні ЦД 2 типу.

Доведено, що ЦД 2 типу чинить виразний вплив на патологічне ремоделювання лівого шлуночка в хворих на ГКС.

Слід зазначити, що розділ ілюстрований 9 рисунками та 13 таблицями.

Надзвичайно цікавий IV розділ **«Ефективність емпагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу»**, який складається із 4-х підрозділів, де дисертанткою встановлено, що використання емпагліфлозину в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу поліпшує загальний стан пацієнтів, зменшуючи прояви задишки, збільшує толерантність до фізичних навантажень, чинить позитивний метаболічний вплив, який проявляється зменшенням значень ІМТ, швидшим унормуванням вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну та значень триацилгліцерол-глюкозного індексу. Авторкою доведено, що емпагліфлозин стримує процеси запалення низької інтенсивності, свідченням чого є зменшення рівнів hs-CRP та ММП-9 у крові хворих на ГКС та ЦД; поліпшує показники структурно-функціонального ремоделювання серцевого м'язу. Додаткове призначення триметазидину поліпшує якість життя хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу, виразно зменшуючи прояви ангінозного болю, потенціює дію статинів щодо унормування рівнів у плазмі крові ХС ЛПНГ, зменшує число лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та вміст галектину-3. В кінці розділу представлений клінічний випадок.

Здобувач після кожного розділу наводить перелік наукових праць, де сформульовані та опубліковані результати її власних досліджень.

У **заключному розділі**, який фактично підводить ризику під проведеними обстеженнями, проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження. В цьому розділі автор вміло інтерпретує результати своїх досліджень, активно вступає в полеміку з іншими дослідниками, порівнює з аналогічними результатами вітчизняних і зарубіжних праць.

Висновки дисертації логічно впливають із отриманих результатів, відповідають поставленим завданням дослідження.

Практичні рекомендації є конкретними, зрозумілими, доступними, з акцентом на особливостях отриманих результатів та їх відмінностях від відомих у літературі, відображають пропозиції здобувача.

Список використаної літератури упорядкований згідно вимог ДАК України.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні:

1. У другому розділі детально описані загальновідомі методики визначення біохімічних показників. Достатньо було б зробити посилання на них.

2. У тексті зустрічаються окремі граматичні та стилістичні помилки (пропущені літери, загублена кома).

Проте ці недоліки не мають суттєвого значення та впливу на наукову і практичну суть роботи.

При рецензії дисертації виникло ряд запитань, які можуть бути предметом дискусії:

1. Чим Ви можете пояснити достовірно кращий вплив додаткового застосування триметазидину на зниження рівнів ХС ЛПНГ у хворих із ГКС та супутнім ЦД 2 типу?
2. Чи були побічні ефекти від призначеного комплексного лікування у Ваших пацієнтів?
3. Чим обумовлений вибір препаратів та дози триметазидину при плануванні Вашого дослідження?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Згідно з експертним висновком про перевірку на наявність академічного

плагіату, затвердженого проректором з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету професором Вакалюком І. П. від 15.12.2022 року, унікальність дисертаційної роботи станом на 13.12.2022 року становить **91%** і відповідно до п. 8. «Положення про запобігання та виявлення академічного плагіату в Івано-Франківському національному медичному університеті» робота допускається до захисту.

Висновок

Дисертаційна робота Бондаревої Олени Олександрівни «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії», є самостійною, завершеною науковою роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані дані, що дозволило оптимізувати фармакологічну терапію з використанням інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу та триметазидину з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей формування гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.

Дисертація за актуальністю, науковою новизною, обсягом та рівнем виконаних досліджень відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. №40, а її автор Бондарева Олена Олександрівна повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Рецензент

професор кафедри ендокринології
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Оксана Дідушко

Оксана ДІДУШКО