

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувачки кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
доктора медичних наук, професора Долженко Марини Миколаївни на
дисертаційну роботу Бондарєвої Олени Олександрівни на тему: «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

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Відомо, що серцево-судинні захворювання спричиняють понад 11 млн. смертей щорічно в світі, близько 85% причин яких складають атеросклеротичні кардіоваскулярні недуги. Незважаючи на широке впровадження ургентної реваскуляризації хворих на інфаркт міокарда (ІМ) та широкий спектр фармакологічних стратегій, смертність після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) в віддаленому періоді коливається в межах 11-13%.

Унаслідок зростання седентарного способу життя збільшується частка осіб із надмірною вагою та ожирінням, особливо серед країн розвинутої економіки, що призводить до значного глобального поширення цукрового діабету 2 типу (ЦД). За даними експертів ВООЗ, у 2022 році поширення даної недуги склало 11,3%.

Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать, що наявний ЦД 2 типу обумовлює дво-чотирикратне зростання ризику розвитку ГКС, госпіталізації з приводу серцевої недостатності, двократне зростання ризику інсульту в наступні 5 років після встановлення діагнозу тощо.

Відмічено, що ІМ є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД 2 типу. У 2020 році в своїй науковій заяві Американська кардіологічна асоціація (АНА) зазначила, що ішемічну хворобу серця при супутньому ЦД 2 типу слід лікувати більш агресивно, щоб зменшити ризик ІМ.

За останні роки знання про механізми, відповідальні за прискорення виникнення ІМ при діабеті, виразно зросли. Більшість хворих на ЦД характеризуються резистентністю до інсуліну, гіперінсулінемією та кальцифікацією судин, які не тільки сприяють виникненню атеросклерозу, але й прискорюють трансформацію стабільних бляшок у нестабільні, що призводить до тромбозу та виникнення ГКС. Сприяючі фактори (гіперпродукція активних форм кисню; секреція прозапальних цитокінів; підвищена конверсія субстрату альдозоредуктази та активація протеїнкінази С тощо) обумовлюють виникнення ІМ.

Поряд із удосконаленням реваскуляризаційних технік упродовж останніх років з'явилися нові класи прогнозмодифікуючих ліків, зокрема – інгібітори НЗКТГ 2 типу, які поступово із виключно цукрознижувальних молекул трансформувалися в стратегію кардіо-ренального захисту, незалежно від наявності ЦД 2 типу.

Дане дослідження є актуальним і своєчасним, обґрунтовує необхідність формування нових фармакологічних підходів до вирішення питання зменшення несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ГКС та ЦД 2 типу.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Детальне ознайомлення із текстом дисертаційної роботи Бондаревої О.О. дає підстави стверджувати, що підхід здобувачки до обраної теми та поставлених завдань наукового пошуку відзначається фундаментальністю та ґрунтовністю дослідження. Згадане дослідження виконане на достатньо високому та сучасному науково-методичному рівні. Всі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, базуються на результатах, які були отримані в процесі виконання роботи, достатньо аргументовані і адекватні поставленій меті та задачам дослідження, впливають із фактичного матеріалу і мають теоретичне і практичне значення.

Методично вірний підхід до вирішення поставлених задач, використання сучасних високоінформативних методів дослідження в поєднанні з достатньою кількістю клінічних спостережень забезпечили достовірність отриманих

авторкою наукових результатів. Використані методи та обсяг досліджень, статистична обробка одержаних результатів є достовірними для вірогідної їх оцінки, а також для узагальнень висновків і основних положень, викладених у науковій роботі.

За матеріалами дисертації опубліковані 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. Таке представлення результатів наукової роботи у публікаціях є достатнім.

Основні положення науково-дослідної роботи обговорювалися на 5-й міжнародній науково-практичній конференції «Scientific innovation in human life» (Манчестер, Велика Британія, 17-19 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, 12-13 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 19-20 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 3-4 грудня 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки» (Чернівці, 14 жовтня 2022 року).

Дане дослідження 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), в якому дисертантка є виконавицею фрагменту роботи «Поліпшення ефективності лікування хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу».

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

Аналізуючи основні моменти наукової новизни можна вказати, що в роботі доповнені знання про перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу, що характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому; більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження, розвитком важчого класу ГСН за Killip, вищим ризиком небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE; виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої ХХН; нижчою якістю життя.

Встановлено, що супутній цукровий діабет 2 типу в хворих на гострий коронарний синдром характеризується більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу, що проявляється, порівняно з хворими без діабету, вищою кількістю в крові лейкоцитів за рахунок; зростанням ряду лейкоцитарних індексів; підвищеним вмістом високочутливого С-реактивного протеїну та матричної металопротеїнази-9.

Доповненні знання про провідну роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі; показано, що моноцити/макрофаги в хворих на гострий коронарний синдром за умов наявності супутнього цукрового діабету перебувають у стані хронічної активації, проявами якої є дисбаланс продукції цитокінів в умовах *in vitro* у бік збільшення секреції прозапальних молекул – інтерлейкіну-1 β та фактору некрозу пухлин - α , на тлі зниження продукції протизапального інтерлейкіну-10.

Уперше показана залежність між ризиком багатосудинного пошкодження вінцевих артерій у хворих на ГКС на фоні ЦД 2 типу та вмістом у крові ХСЛПНГ, загальним числом лейкоцитів, рівнем NTproBNP, показником триацилгліцерол-глікозного індексу.

Відмічено, що супутній цукровий діабет 2 типу обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда при гострому коронарному синдромі, які проявляються вищими значеннями КДР та КСР,

нижчою ФВ ЛШ за даними трансторакальної ЕхоКГ; вищим вмістом у крові тропоніну I, NTproBNP.

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 гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості; зниження рівнів у крові HbA1c, hs-CRP, ММП-9, NT-proBNP; поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ: зменшення діаметру лівого передсердя, кінцевого систолічного та кінцево діастолічного розмірів, індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Показано, що поєднана фармакологічна терапія з використанням емпагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійних 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).

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

Висновки і наукові положення, що вказані у даній дисертаційній роботі, цілком відповідають поставленій меті роботи та сформульованим завданням. При опрацюванні літератури використано достатню кількість літературних джерел (262 найменування, із яких 16 кирилицею та 246 латиницею), що дозволило провести ретельний аналіз стану проблеми на даний час та встановити остаточно невизначені та суперечливі питання. Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані. Загалом обстежено 124 хворих на ГКС (93 – із

супутнім ЦД 2 типу), що є повністю адекватним для отримання достовірних результатів досліджень та їх вірного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими. 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.). Комісія з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету не виявила порушень морально-правових норм при виконанні даної дисертаційної роботи (протокол № 130/22 від 23.11.2022 р.).

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

Дисертаційна робота Бондарєвої Олени Олександрівни виконана на високому науковому рівні, відповідно до методології проведення наукового дослідження, на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних методів статистичної обробки інформації.

Методики, використані авторкою в дослідженні, актуальні. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистична обробка і аналіз даних проведено з використанням сучасних методів та системного підходу. Представлені таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні, відповідають поставленим завданням і повністю підтверджуються результатами дослідження, а наукові положення та рекомендації – науково обгрунтовані.

Слід відмітити, що висновки та практичні рекомендації, які повністю відображають матеріали дисертації, випливають із її змісту, є досить розгорнутими, логічними, змістовними, ґрунтуються на отриманих автором фактах, мають теоретичне та практичне значення, віддзеркалюють основні результати дисертаційного дослідження.

Тож, розроблений дизайн та обраний методичний апарат дисертаційного дослідження дозволили забезпечити репрезентативність даних, отримати достовірні результати, вирішити поставлені завдання і досягти мети.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження

Практичне значення дисертаційної роботи не викликає сумнівів.

Авторка комплексно представила детальну оцінку та виділила основні предиктори несприятливого прогнозу та при поєднанні гострого коронарного синдрому та цукрового діабету 2 типу; обґрунтувала принципи прогнозмодифікуючої терапії з включенням до фармакологічної стратегії триметазидину та емпагліфлозину.

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

Із метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі цукрового діабету 2 типу, рекомендовано використовувати лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ).

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).

Свідченням практичного значення роботи є результати впровадження запропонованих методів діагностики та лікування в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: Національного інституту серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова, комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради», кардіологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Коломийська центральна районна лікарня» та в навчальний процес і наукову роботу на профільних кафедрах вищих медичних навчальних закладів України.

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, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Рукопис представлений на 220 сторінках комп'ютерного друку, з яких основний текст займає 147 сторінок, ілюстрований 21 рисунками та 32 таблицями. Список літератури включає 262 джерела (із яких 16 кирилицею та 246 латиницею).

У вступі авторкою аргументована актуальність теми наукової роботи, сформульована мета, 5 завдань дослідження, викладений погляд на наукову новизну та практичну значимість роботи, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, публікації.

У розділі, присвяченому огляду літературних джерел, більшість з них складають роботи останніх кількох років. На основі літературних даних у короткому резюме представлені підсумки найбільш важливих, у тому числі, невирішених питань даної проблеми, що створює достатню теоретичну базу для власного дослідження. Проведене здобувачкою дослідження літературних джерел демонструє її високу ерудицію та обізнаність у проблемі, показує вміння аналізувати складні, часом навіть суперечливі дані. Висновки по даному розділу свідчать про необхідність оптимізації лікувальних заходів у хворих на ГКС та ЦД 2 типу. Розділ написаний чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку професійну ерудицію та наукову зрілість дисертантки.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» поданий опис методів дослідження, описано критерії включення та виключення при наборі досліджуваних груп. Методики повністю відповідають поставленій меті роботи та вимогам до досліджень, є сучасними та доцільними. Окрім того, подані відомості про методи статистичної обробки, які були задіяні для узагальнення отриманих цифрових результатів.

У третьому розділі представлені клінічні та патогенетичні особливості перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу та без нього: наведена клінічна характеристика хворих на гострий коронарний синдром на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу; відмічені закономірності перебігу хронічного запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу; показані особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка при згаданій поєднаній патології та дано оцінку якості життя обстежених хворих.

Авторкою 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. У розділі показано, 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. Інструментальними та лабораторними тестами показано, що ЦД 2 типу чинить виразний вплив на патологічне ремоделювання лівого шлуночка в хворих на ГКС.

У четвертому розділі методологічно виважено представлені дані оцінки ефективності запропонованого лікувального алгоритму з включенням до стратегії фармакологічного менеджменту емпагліфозину та триметазидину. Результати проведених досліджень свідчать про клінічну ефективність, що підтверджується даними лабораторних та інструментальних методів дослідження. Авторкою доведено, що додаткове використання емпагліфозину 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.

Відмічено, що емпагліфозин стримує процеси запалення низької інтенсивності, свідченням чого є зменшення рівнів hs-СРП та ММП-9 у крові хворих на ГКС та ЦД; поліпшує показники структурно-функціонального ремоделювання серцевого м'язу.

Поряд із цим, 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 кров ХС ЛПНГ, зменшує число лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та вміст галектину-3.

Завершується розділ клінічним випадком ІМ на тлі ЦД 2 типу та апробованою схемою медикаментозного лікування.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований комплекс лікувальних заходів для використання у практичній медицині.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення. В обговоренні результатів дисертантка обґрунтовано аналізуючи одержані дані, підсумовує доцільність використання запропонованого лікувального алгоритму хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу.

Висновки, відображені у шести положеннях, повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану дисертанткою в результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних. Практичні рекомендації (три) доцільні, можуть бути легко впроваджені в практичну медицину.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження широко впроваджені у лікувальну практику. Основні положення і висновки дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Національного інституту серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова, комунального

неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради», кардіологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Коломийська центральна районна лікарня».

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрах внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Є.М. Нейка; терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти; пропедевтики внутрішньої медицини ім. проф. М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету; кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2, кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

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 огріхи (зокрема, інколи використовуються складні граматичні конструкції); подекуди поряд із скороченнями захворювань чи показників українською мовою трапляються синоніми англійською мовою. Слід зауважити, що згадані зауваження не впливають на значущість роботи.

У ході аналізу представлених наукових положень виник ряд запитань, на які хотілось би отримати відповіді:

1. Що, на Вашу думку, є основними патогенетичними механізмами розвитку патологічного ремоделювання міокарда лівого шлуночка при ГКС на тлі ЦД 2 типу?

2. Вами відмічений адитивний до статинів ефект триметазидину щодо зменшення рівнів у крові ХС ЛПНГ. Чим це, на Вашу думку, обумовлено?
3. Чому в Вашому дослідженні Ви вивчали ефективність емпагліфлозину в хворих на ГКС, а не інші молекули цього класу ліків?
4. Відомо, що інгібітори НЗКТГ 2 типу поряд із лікуванням ЦД 2 типу використовуються для лікування різних фенотипів серцевої недостатності, незалежно від глікемічного статусу. Чи відомі Вам дані досліджень, які доводять нефропротекторну роль згаданої групи препаратів?

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 Бондаревої Олени Олександрівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії» є оригінальним і становить 91%.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бондаревої Олени Олександрівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Сергія Федорова, 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.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю теми, об'ємом 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 вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент,
завідувачка кафедри кардіології
Національного університету охорони
здоров'я ім. П.Л. Шупика,
заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор**

Марина ДОЛЖЕНКО



МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ІМ. П.Л. ШУПИКА
ЗАСВІДОЧЕНО
20 23 р.