

РЕЦЕНЗІЯ

**рецензента, доктора медичних наук, доцента,
НЕСТЕРАК РОКСОЛАНИ ВІКТОРІВНИ**

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.

Серцево-судинні захворювання є актуальною проблемою сучасності. Поряд із можливістю проведення сучасних високотехнологічних методів діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) існує потреба в удосконаленні методів діагностики, лікування та прогнозування. ГКС, є частою причиною госпіталізації хворих на цукровий діабет (ЦД). Перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу характеризується особливостями патогенезу, вищим ризиком загальної смертності, підвищенням прозапальний та протромботичний показників. Такі особливості впливають на прогноз перебігу гострого коронарного синдрому на тлі ЦД 2 типу. Тому сучасним аспектом новітніх наукових досліджень залишається вивчення особливостей розвитку коморбідних станів, що потребує покращення прогнозмодифікуючої терапії із урахуванням пацієнторієнтованого підходу для покращення надання допомоги таким пацієнтам.

Дана дисертаційна робота є актуальною, своєчасною і перспективною, оскільки присвячена вирішенню актуальної проблеми внутрішньої медицини – оптимізації прогноз-модифікуючого медикаментозного лікування хворих на гострий коронарний синдром на тлі ЦД 2 типу шляхом використання емпагліфозину та триметазидину на підставі виявлення особливостей метаболічних порушень, формування та перебігу запалення низької інтенсивності, структурних та функціональних змін.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на достатньо високому та сучасному науково-методичному рівні. Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, базуються на результатах, що були отримані в процесі виконання роботи, достатньо аргументовані і відповідають поставленій меті та задачам дослідження, мають теоретичне і практичне значення. 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 роботі

Результати дослідження опубліковані у 4 статтях фахових наукових вітчизняних та іноземних виданнях (3 статті у вітчизняних виданнях України, 1 стаття – у науково-метричному виданні країн Європейського союзу) та 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Запозичень ідей або розробок співавторів здобувачем не було.

Наукова робота виконана на базі клінічних відділень ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН», клінічних базах Івано-Франківського національного медичного університету: міжкафедральна наукова лабораторія молекулярної діагностики (кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти); комунальне неприбуткове підприємство «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (клініко-діагностична лабораторія).

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

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.

Дисертантом доповнені знання щодо перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу та провідну роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі

Встановлено, що супутній цукровий діабет 2 типу в хворих на гострий коронарний синдром характеризується більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу

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-глюкозного індексу. 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.

Поряд із цим, 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 короткодійчих нітратах; потенціює зниження рівнів у крові ХС ЛПНГ; поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому.

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, що дозволило провести ретельний аналіз стану проблеми на даний час та встановити остаточно невизначені та суперечливі питання.

Чітко сформовано структура дослідження, визначені критерії включення і не включення у дослідження, сформовані групи хворих.

Кількість хворих достатня для отримання адекватних і достовірних результатів та їх наукового тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими. Дослідження виконані з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини.

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

Дисертаційна робота Бондаревої О.О. виконана на високому науковому рівні у відповідності з методологією проведення наукового дослідження, з використанням сучасних методів статистичної обробки інформації.

Методики використані автором у 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 обґрунтовані.

Висновки та практичні рекомендації повністю відображають матеріали дисертації, впливають із її змісту, мають теоретичне та практичне значення і слугують віддзеркаленням основних результатів дисертаційного дослідження.

Розроблений дизайн та обраний методичний апарат дисертаційного дослідження дозволили забезпечити репрезентативність даних, отримати достовірні результати, вирішити поставлені завдання.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження.

Практичне значення дисертаційної роботи не викликає сумнівів. Автором встановлено, що оптимізація прогноз-модифікуючого медикаментозного лікування хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, зменшенню проявів запального синдрому та поліпшує якість життя пацієнтів

Отримані результати доповнюють дані щодо особливостей клінічного перебігу гострого коронарного синдрому на тлі ЦД 2 типу. Автором відмічено прямий зв'язок між величиною ризику за шкалою GRACE та супутньою хронічною хворобою нирок, більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу та зростанням ряду лейкоцитарних індексів.

Дані даного наукового дослідження мають важливе практичне значення і можуть бути успішно застосовані при прогнозуванні перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу шляхом використання триацилгліцерол-глюкозного індексу, а з метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі ЦД 2 типу, рекомендовано використовувати лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів.

Автором 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).

Практичного значення роботи є результатом впровадження запропонованих методів діагностики та лікування в практичну діяльність лікувальних та навчальних закладів.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація оформлена у відповідності з вимогами 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, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 220 сторінках машинописного тексту. Обсяг основного тексту дисертації складає 147 сторінок друкованого тексту. Роботу проілюстровано 21 рисунками та 32 таблицями. Список використаних джерел містить 262 найменування (16 - кирилицею та 246 – латиною).

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Бондаревої О.О. встановлено наступне.

У вступі автором аргументована актуальність теми наукової роботи, сформульовано мету, завдання дослідження, викладено погляд автора на наукову новизну та практичну значимість роботи, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, публікації.

Розділ перший (огляд літератури) присвячений висвітленню сучасних поглядів на особливості патогенезу гострого коронарного синдрому, поширення та глобальний вплив цукрового діабету на розвиток серцево-судинних захворювань, закономірності перебігу гострого коронарного синдрому у хворих на цукровий діабет та сучасні підходи до оптимізації прогнозмодифікуючої терапії із урахуванням пацієнторієнтованого підходу

Проведене здобувачем дослідження літературних джерел демонструє його високу ерудицію та обізнаність у проблемі. Висновки по даному розділу свідчать про важливість вивчення патогенетичних та клінічних особливостей перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу та пошуку оптимальних стратегій прогноз-модифікуючого медикаментозного лікування таких пацієнтів.

Розділ написаний чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку професійну ерудицію та наукову зрілість дисертантки.

Другий розділ «Матеріали і методи дослідження». У даному розділі подано опис методів дослідження, описано критерії включення та виключення при наборі досліджуваних груп. Методики повністю відповідають поставленій

меті роботи є сучасними та доцільними. Окрім того, подані відомості про методи статистичної обробки, що були задіяні для узагальнення отриманих цифрових результатів.

У третьому розділі представлено клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу, закономірності перебігу хронічного запалення низької інтенсивності та закономірності ремоделювання міокарда в хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу, проведена оцінка якості життя у таких хворих

У підсумку цього розділу автор стверджує, 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. 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. ЦД 2 типу чинить виразний вплив на патологічне ремоделювання лівого шлуночка в хворих на ГКС.

У четвертому розділі автором описано ефективність емплагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу

Проаналізовано, динаміку окремих клінічних параметрів та показників запалення низької інтенсивності у процесі лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу, особливості структурно-функціонального ремоделювання міокарда в хворих на ГКС та ЦД 2 типу залежно від різних фармакологічних стратегій

Аналіз результатів дослідження показав особливості впливу запропонованої лікувальної стратегії з включенням інгібітора натрій-залежного ко-транспортю глюкози 2 типу емплагліфлозину та антиангінального засобу

другої лінії триметазидину на різні ланки патогенезу ГКС, який виник на тлі ЦД 2 типу.

Автором представлено клінічний випадок та зроблено висновок, що додаткове 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.

Емпагліфлозин 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. 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.

Обидві досліджені фармакологічні стратегії виявилися безпечними: частота побічних реакцій не відрізнялася від групи плацебо.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення.

Висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану дисертанткою в результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних.

Практичні рекомендації доцільні, можуть бути легко впроваджені в практичну медицину.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

З практичної точки зору результати дослідження дають можливість практикуючим лікарям проводити комплексний підхід щодо прогнозування перебігу гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу і

дозволяє оптимізувати прогноз-модифікуюче лікування з урахуванням впливу на різні ланки патогенезу захворювання таких хворих.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику Національного інституту серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова та кардіологічних комунальних неприбуткових підприємств Івано-Франківської територіальної громади та області. Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрах університетів.

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

Окремі стилістичні огріхи та незначні уточнення не мають принципового значення і абсолютно не зменшують цінності проведеного автором дослідження. Треба зазначити, що принципових зауважень немає і, загалом, можна дати високу оцінку рецензованої роботи.

У ході аналізу представлених наукових положень виникло ряд запитань:

1. Чи були серед обстеженої Вами когорти хворих випадки інфаркту міокарда 2 типу (відповідно до класифікаційних критеріїв Європейського кардіологічного товариства «Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда»)?
2. Чи досліджувалося прогностичне значення триацилгліцерол-глюкозного індексу в когорті пацієнтів без цукрового діабету?
3. Чи можливе використання інгібіторів НЗКТГ2 при ЦД 1 типу?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

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.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

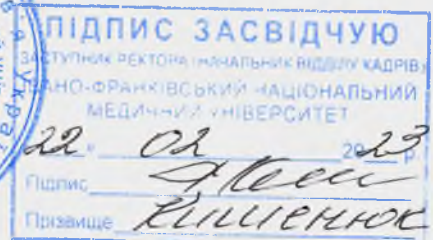
Дисертаційна робота Бондаревої Олени Олександрівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Федоров С.В., є завершеною, самостійно виконаною 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 відповідає встановленим вимогам, що передбачені пунктами 6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», який затверджено Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор Бондарева Олена Олександрівна повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

РЕЦЕНЗЕНТ:

доктор медичних наук, доцент,
завідувачка кафедри фізичної
та реабілітаційної медицини
Івано-Франківського національного
медичного університету

22.02.2023 р.



Роксолана НЕСТЕРАК