

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, керівниці центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія»

Державного управління справами,

професорки **Головач Ірини Юріївни**

на дисертаційну роботу **Федорович Христини Миколаївни**

на тему: «Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів його корекції», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми дисертації.

Однією з характерних особливостей перебігу РА є індукція ураження серцево-судинної системи. Згідно з даними систематичного аналізу 50-ти клінічних досліджень (за Sokka T, Abelson B та Pincus T.), які включали 91 618 пацієнтів і 33 250 задокументованих випадків смерті, серцево-судинні захворювання (ССЗ) становили найбільшу частку причин передчасної смерті при ревматоїдному артриті. Показники смертності від ССЗ досягли 39.6% від загальної кількості. У двох великих метааналізах (за Avina-Zubieta JA et al.), учасниками яких були понад 150 000 пацієнтів, ревматоїдний артрит асоціювався з підвищенням ризику серцево-судинних подій на 48% (відносний ризик 1.48, 95% довірчий інтервал 1.36–1.62) та 50% вищою частотою смертності від серцево-судинних захворювань (стандартизований коефіцієнт смертності 1.50, 95% довірчий інтервал 1.39-1.61) порівняно із загальною популяцією.

Механізми, що пов'язують РА та ССЗ, включають спільні медіатори запалення, посттрансляційні модифікації пептидів / білків та подальшу імунну відповідь, зміни складу та функції ліпопротеїдів, підвищений оксидативний стрес та дисфункцію ендотелію. Незважаючи на все більше розуміння цих механізмів та їх складну взаємодію зі звичайними серцево-судинними

факторами ризику, оптимальні підходи до стратифікації ризику, профілактики та лікування в контексті РА залишаються не до кінця з'ясованими.

Саме тому вивчення поєднання кардіоваскулярної патології та РА залишається актуальним та обґрунтованим.

Мета цієї роботи полягала в комплексному вивченні патогенетичних механізмів взаємозв'язку РА та кардіоваскулярної патології. Правильно визначені об'єкт та методи дослідження дозволять сформулювати основні принципи ранньої діагностики атеросклеротичних уражень судин у пацієнтів з РА та розробити ефективну тактику менеджменту пацієнтів із поєднаною патологією.

Для досягнення мети було здійснено ряд клініко-інструментальних досліджень, в яких взяли участь 120 пацієнтів із верифікованим діагнозом РА та супутньою кардіоваскулярною патологією. Контрольну групу було сформовано із 25 осіб, репрезентативних за статтю та віком. Всім учасникам було проведено ряд клінічних, біохімічних, імунологічних та інструментальних методів діагностики.

Результати роботи описують морфофункціональні зміни ендотелію судин та показників ліпідного профілю у пацієнтів із РА та обґрунтовують доцільність проведення комплексної терапії серед пацієнтів із РА та кардіоваскулярним ризиком. Отримана інформація може виступити як фундамент для розробки ефективних підходів до оцінки ризиків розвитку атеросклеротичних захворювань судин і розробки комплексної стратегії лікування пацієнтів на ревматоїдний артрит із супутньою кардіоваскулярною патологією.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та

ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0115U000995) та кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка «Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування методів медичної реабілітації курорту «Моршин» у лікуванні захворювань внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0121U111673). Здобувачка є співвиконавцем тем.

Новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у встановленні закономірних зв'язків ревматоїдного артриту та кардіоваскулярної патології, що проявляються порушеннями ліпідного обміну, коагуляційних параметрів, тромбоцитарної ланки. Результати проведеного дослідження підтверджують гіпотезу про взаємозв'язок тромбоцитарних показників та активності захворювання у пацієнтів із РА. Позитивний кореляційний зв'язок вдалося встановити між показниками активності РА та тромбоцитокритом (PCT). Натомість значення середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та ширини розподілу тромбоцитів (PDW) знаходяться у зворотному кореляційному зв'язку з індексом DAS28. Дані напрацювання дають підстави розглядати вказані тромбоцитарні індекси (ТІ) як потенційні додаткові параметри в моделі визначення індексу активності запального процесу у пацієнтів з РА. Було встановлено, що найсильніший рівень кореляційної залежності між ТІ та показником кардіоваскулярного ризику був між ТІ та значеннями шкали-калькулятора mSCORE.

Встановлено кореляційні залежності між показниками ліпідограми та активністю РА. Так, для СРП та ШОЕ було визначено наявність оберненого, кореляційного зв'язку середньої сили з усіма індексами ліпідного профілю окрім ЛПВЩ. Параметри активності РА DAS28 також обернено корелювали із ЗХС, ЛПНЩ та ТГ. Це підтверджує наявність парадоксального ефекту активації запального процесу на ліпідний гомеостаз пацієнтів із РА.

Вперше визначено асоціацію фактора фон Віллебранда (vWF) з активністю захворювання, міжклітинної молекули адгезії -1 (ICAM-1) із потовщення КІМ сонних артерій у осіб з РА.

Вперше було доведено, що комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70. Терапевтичний результат, який відповідав критеріям ACR70, був присутнім у 3 осіб (5%), що отримували базову терапію та у 5 пацієнтів (8%) в ході комплексного лікування. Ефективність лікування ACR50 спостерігали серед 25% хворих після базового лікування та серед 40% осіб, яким призначали комплексну терапію.

Теоретичне значення отриманих результатів.

Дані, які були отримані в процесі виконання дисертаційної роботи, дозволяють покращити розуміння параметрів ліпідного обміну у пацієнтів із РА при наявності кардіоваскулярного ризику, а також його динаміки після проведення базової та комплексної терапії. Крім того, виявлено зв'язок окремих тромбоцитарних індексів з активністю запального процесу у пацієнтів із РА; новими є дані стосовно динаміки показників IL-8, vWF та ICAM-1 сироватки крові, а також товщини КІМ у пацієнтів із РА до та після призначення базової та комплексної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі проведених досліджень обґрунтовано необхідність динамічного контролю за показниками кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА. Проаналізовано особливості показників ліпідного профілю в залежності від ступеню активності РА. Сформульовано програму клінічної та морфофункціональної оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА. Запропоновано методику корекції кардіоваскулярної патології, асоційованої із РА.

Отже, можна стверджувати, що дисертаційна робота Х.М.Федорович має практичне значення, а її результати спрямовані насамперед практикуючому лікареві.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в клінічну роботу профільних відділень та закладів охорони здоров'я. Основні наукові та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Положення та висновки дисертації аргументовані та підтверджені конкретним фактичним обстеженням достатньої кількості хворих. Для досягнення мети роботи проаналізовано результати обстеження та лікування 120 пацієнтів із ревматоїдним артритом, що перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Поряд із загальними клінічними, лабораторними та інструментальними методами обстеження хворих у спеціалізованій ревматологічній клініці використовували імуноферментні, спектрофотометричні, фізико-хімічні дослідження, що дозволило отримати велику кількість різноманітних параметрів для подальшого їх співставлення й аналізу. Використані методики є загальноновживаними, адекватними щодо поставлених задач, відображають сучасний методичний рівень досліджень.

Отримані дані ретельно оброблені здобувачем із використанням комп'ютерного варіаційного, параметричного та непараметричного аналізів, а також біномінальної логістичної регресії.

Вищевикладене дає змогу стверджувати, що положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертаційній роботі, обґрунтовані й достовірні, вони повністю впливають з проаналізованих матеріалів.

Послідовність викладу та оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота сформульована українською мовою на 200 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 117 сторінки) і складається з

анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, двох розділів оригінальних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що нараховує 253 покликання (з них 233 латиницею), додатків. Дисертація містить 39 таблиць та проілюстрована 14-ма рисунками.

У *вступі* дисертант в достатній мірі обґрунтовує актуальність теми дисертації її зв'язок з науковими програмами, мету і завдання дослідження, вказує на наукову новизну і практичну значущість роботи, перераховує наукові форуми, на яких були представлені матеріали дисертації, вказує на кількість власних публікацій.

Розділ 1 «Сучасні дані про перебіг ревматоїдного артриту у фокусі розвитку кардіоваскулярної патології (огляд літератури)» включає три підрозділи, які логічно впливають один з одного. В кожному підрозділі здобувачем представлені невирішені проблеми досліджуваної патології а саме: сучасні уявлення про ревматоїдний артрит та коморбідну кардіоваскулярну патологію; основні дані про патогенез розвитку уражень кардіоваскулярної системи, асоційовані з ревматоїдним артритом та ключові рекомендації щодо ведення хворих з коморбідною патологією

У *розділі 2* «Матеріали та методи дослідження», який складається з чотирьох підрозділів, автором представлено дизайн дослідження (передбачав проведення трьох етапів), наведені групи обстежених, подана загальна характеристика та схеми лікування хворих на РА, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні КНП «Івано-Франківська обласна клінічна лікарня» в період 2016-2023 рр. Здобувачем приведено критерії верифікації діагнозу, згідно діючих нормативних державних документів, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами дослідження. Верифікацію діагнозу РА проводили у повній відповідності до критеріїв Американського коледжу ревматологів і Європейської антиревматичної ліги (ACR/EULAR 2010), а також згідно з Наказом МОЗ

України № 263 від 11.04.2014 року. Наявність кардіоваскулярного ризику встановлювали за допомогою таблиці SCORE (Systemic Coronary Risk Evolution), дотримуючись Європейських рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2016 р.). Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи, дисертантом методично правильно обрано сучасні інформативні методи клінічних, лабораторних, імуноферментних, інструментальних досліджень і статистичної обробки медичної інформації, що дають змогу отримати достовірні результати.

Розділ 3 «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних уражень на фоні перебігу ревматоїдного артриту» включає три підрозділи: клінічна характеристика перебігу РА у комбінації з кардіоваскулярною патологією, зміни лабораторних показників ліпідограми, запального синдрому, розгорнутого аналізу крові та детальну характеристику морфофункціональних показників стану ендотелію.

Розділ 4 «Терапевтична ефективність комплексного лікування хворих на ревматоїдний артрит та кардіоваскулярну патологію». Містить два підрозділи: оцінка ефективності традиційних засобів базисної терапії у хворих на ревматоїдний артрит та кардіоваскулярну патологію, а також оцінку ефективності базисної терапії у комбінації з аторвастатином та вітаміном Д.

На основі комплексної оцінки результатів лікування розроблено рекомендації щодо оптимізації діагностики та лікування поєднаної патології.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведений аналіз із розумінням проблеми та відображенням суті роботи, що, в кінцевому підсумку, дозволило сформулювати додаткові діагностичні маркери активності запального процесу при поєднаній патології. Таким чином, викладений фактичний матеріал є послідовним вирішенням поставлених задач дисертаційного дослідження.

Робота завершується 5 висновками, які ґрунтуються на отриманих даних дослідження, відображають матеріали дисертаційної роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Зміст

автореферату Федорович Христини Миколаївни повністю відповідає змісту рукопису дисертаційної роботи.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації, містить 253 джерела наукової літератури, з яких 233 – подано латиницею та 20 – кирилицею.

Бібліографічний опис використаних джерел оформлений з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» одним зі стилів, віднесених до рекомендованого переліку стилів з розміщенням їх у структурі рукопису дисертації відповідно «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Завершують рукопис Додатки до рукопису дисертації, які оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Робота подається до захисту вперше.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 з яких у періодичному науковому виданні, що індексується у науко-метричній базі Web of Science, 3 тези – у матеріалах наукових конгресів та конференцій.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При перевірці тексту дисертаційної роботи програмним забезпеченням StrikePlagiarism загальна унікальність (оригінальність) авторських даних у представленій роботі становить 96,87%, що відповідає допороговим значенням подібності символів, слів, словосполучень, речень та свідчить про оригінальність академічного тексту. Порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) при детальному розгляді дисертаційної роботи не виявлено.

Зауваження та запитання

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні та заслуговує на позитивну оцінку. При ознайомленні з роботою принципових зауважень до її оформлення та змісту не виникло. До несуттєвих зауважень можна віднести наявність поодиноких лексичних та стилістичних помилок, які не впливають на загальне позитивне сприйняття дисертації. У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Чи оцінювали Ви статус куріння пацієнтів, адже це додатковий фактор несприятливого перебігу РА? Як куріння впливало на кардіоваскулярні ризики у Ваших пацієнтів?

2. Чи проводився моніторинг умісту вітаміну D у пацієнтів із ревматоїдним артритом у процесі лікування? Чи визначався вихідний рівень вітаміну D? Яка кількість пацієнтів мали дефіцит та недостатність на етапі призначення терапії?

3. Яку подальшу тактику лікування Ви пропонуєте своїм пацієнтам? Яка тривалість терапії аторвастатином та вітаміном D?

Висновок щодо відповідності дисертаційної роботи встановленим вимогам.

Дисертація Федорович Христини Миколаївни «Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів його корекції», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, Заслуженого лікаря України Яцишина Романа Івановича, містить нові рішення актуального завдання – підвищення ефективності менеджменту пацієнтів із ревматоїдним артритом та кардіоваскулярним ризиком шляхом оптимізації діагностики та терапії коморбідних станів.

Дисертація Федорович Христини Миколаївни повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159

від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р.), оформлена згідно Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», її авторка заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

21 лютого 2024 року

Офіційна опонентка:

Доктор медичних наук, керівниця центру
ревматології, остеопорозу та
імунобіологічної терапії Клінічної лікарні
«Феофанія» Державного управління
справами, професорка


Ірина ГОЛОВАЧ



*Згідно: Ірина Головач -
засвідчує:*

*Відрук надійшов до
секретарі 20.01.02 23 лютого 2024 року
Вчений секретар Матковська Н.Р.*