

ВІДГУК

**Офіційного опонента, доктора медичних наук
завідувача кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького
національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ
України, професора
Станіславчука Миколи Адамовича
на дисертаційну роботу Федорович Христини Миколаївни
«Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного
статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів
його корекції»,
представлену до захисту дисертації на здобуття ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів.

Ревматоїдний артрит (РА) є системним захворюванням, що характеризується переважним ураженням суглобів, швидким прогресуванням, ранньою інвалідизацією хворих та зниженням якості життя та його тривалості.

Основною причиною передчасної смерті пацієнтів з РА є серцево-судинні захворювання, частота яких у в цій групі хворих значно перевищує таку в популяції. Дослідження підтверджують, що пацієнти із РА мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних подій порівняно з особами без цієї патології. Хронічне автоімунне запалення, що лежить в основі патогенезу РА, відіграє ключову роль у розвитку раннього атеросклерозу та виникненні атеросклероз-залежних захворювань серця, таких, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність. Ці захворювання виникають у хворих на РА щонайменше на 10 років раніше, ніж в загальній популяції.

Фактори, що сприяють появі чи підвищенню кардіоваскулярного ризику, включають загальне системне запалення, дисліпідемію, ранній атеросклероз, а також ятрогенні чинники – медикаменти, що використовуються в менеджменті РА і мають негативний вплив на стан ССС.

Урахування цих факторів і розробка комплексних методологій для аналізу серцево-судинного ризику допоможе розвивати ефективніші стратегії діагностики, лікування та профілактики для пацієнтів із РА.

Механізми, що пов'язують РА та серцево-судинні захворювання (ССЗ), включають спільні медіатори запалення, посттрансляційні модифікації пептидів / білків та подальшу імунну відповідь, дисліпідемію, 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.

Усе вищевикладене обумовлює необхідність проведення нових досліджень з метою адресного підбору діагностичної тактики та стратегії лікування таких пацієнтів.

Зв'язок роботи з 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.

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації. Наукові положення дисертаційної роботи, що виносяться на захист, відповідають меті та задачам дослідження. У роботі використані сучасні методи дослідження, які відповідають завданням та меті роботи.

Здобувачкою використані високоінформативні статистичні методи, які складають базу сучасної доказової медицини. Отримані результати та сформульовані на цій підставі висновки та практичні рекомендації не викликають сумнівів щодо достовірності,.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації не виявлено. Оригінальність тексту представлених матеріалів становить 87%. Наявні за темою дисертації публікації не містять академічного плагіату.

Робота містить письмове погодження Комісії з біоетики Івано-Франківського національного медичного університету щодо відповідності роботи вимогам Гельсінської декларації.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше досліджено особливості параметрів ліпідограми пацієнтів із РА різної активності та з різною тривалістю захворювання; встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків окремих показників ліпідного профілю та клініко-лабораторних параметрів хворих на РА.

Уперше вивчено особливості параметрів ліпідного спектру крові пацієнтів із РА з урахуванням різної активності та тривалості захворювання; встановлено наявність кореляційних зв'язків окремих показників ліпідного профілю та клініко-лабораторних параметрів хворих на РА.

Уперше було досліджено взаємозв'язки середнього об'єму тромбоцитів (MPV), ширини розподілу тромбоцитів (PDW), тромбоцитокрити (PCT) та співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR) із активністю РА та показником кардіоваскулярного ризику пацієнтів із даним захворюванням.

В ході роботи вперше було встановлено наявність асоціативних зв'язків між вмістом фактора фон Віллебранда (vWF) в крові та активністю РА, морфометричними параметрами комплексу інтима-медіа (KIM).

Уперше було встановлено значення ICAM-1 як предиктора потовщення KIM сонних артерій у осіб з РА. З чутливістю 85% та специфічністю 65% рівень ICAM-1 може передбачити збільшення товщини KIM. Варто також зазначити, що площа під кривою ROC становив 0,797 (CI 0,69-0,90), що є статистично добрим показником.

Уперше в рамках цього дослідження вивчено динаміку показників IL-8, vWF та ICAM-1 у пацієнтів із РА до та після призначення базової та комплексної терапії.

Було доведено, що комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR20 ACR50 та ACR70.

Теоретичне значення одержаних результатів. Отримані здобувачкою дані дозволили суттєво доповнити існуючі уявлення щодо змін параметрів ліпідного профілю пацієнтів із РА та кардіоваскулярним ризиком, а також їх динаміку після проведення базової та комплексної терапії; можливості використання показників рівня vWF та ICAM-1 як індикаторів ендотеліальної дисфункції; зв'язку окремих тромбоцитарних індексів, IL-8 з активністю РА, а також динаміку змін КІМ після отримання базової та комплексної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Здобувачкою з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення КІМ у хворих на РА визначено доцільність використання показників рівня vWF та ICAM-1 у плазмі крові.

Для оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА запропоноване використання ряду тромбоцитарних індексів (середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів, тромбоцитокрит та відношення кількості тромбоцитів до лімфоцитів).

Запропонована схема комплексного лікування хворих на РА із додаванням вітаміну Д у дозі 4 тис МО/добу та аторвастатину в дозі 40 мг/добу.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в клінічну роботу профільних відділень та закладів охорони здоров'я а саме: ревматологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради»; терапевтичного відділення КНП «Богородчанська центральна лікарня» Богородчанської селищної ради; терапевтичного відділення КНП «Калуська міська лікарня Калуської міської ради»;

ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради.

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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

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. Запозичень ідей або розробок співавторів здобувачкою не здійснено.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації. Дисертаційна робота Федорович Христини Миколаївни «Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів його корекції» написана літературною українською мовою на 200 сторінках друкованого тексту (з них 117 сторінок основного тексту) 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.

Анотація та вступ дисертації повністю відповідають вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт. Актуальність обраної теми ретельно обґрунтована. Мету та задачі дослідження викладено змістовно та чітко.

Розділ 1. У першому розділі здобувачка окреслила основні етапи наукових досліджень згідно поставлених завдань, стисло висвітлено роботи інших авторів та визначила основні етапи дослідження щодо діагностики та менеджменту РА та коморбідної кардіоваскулярної патології; відобразила

основні дані про патогенез розвитку уражень серцево-судинної системи, асоційованих із РА. Авторкою наведені сучасні дані щодо ведення хворих на РА за наявності кардіоваскулярних захворювань.

Розділ 2. У цьому розділі надано загальну характеристику обстежених хворих та методів дослідження, які були використані в роботі. Згідно дизайну дослідження основну групу склали 120 хворих. Обстежені пацієнти були розподілені на три підгрупи, залежно від ступеня активності та призначеної терапії. Між хворими всіх груп не було вірогідних відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах тощо. У розділі ретельно описані використані загально-клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень. Суттєвих зауважень до розділу немає.

Розділ 3. У розділі наведено результати аналізу клінічної характеристики перебігу РА за наявності різних факторів серцево-судинного ризику. Відображені зміни лабораторних даних показників ліпідограми та показників запального синдрому. Наведено результати оцінки 10-річного серцево-судинного ризику у хворих на РА за різними шкалами, дана детальна характеристика морфофункціональних показників стану ендотелію.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 4. У розділі досліджена ефективність традиційних засобів базової терапії у хворих на РА з кардіоваскулярним ризиком. В порівняльному аспекті проаналізована ефективність базової терапії та запропонованої комбінованої терапії з аторвастатином та вітаміном Д у хворих на РА залежно від активності запального процесу. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 5. Аналіз та узагальнення результатів. У розділі проведений порівняльний аналіз результатів власних досліджень з результатами інших авторів, що дозволило дисертантці висвітлити обмеження та переваги проведеної науково-дослідної роботи, сформулювати висновки та практичні рекомендації. Висновки у кількості 5, які сформулювала авторка, логічно впливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають меті та завданням дослідження. Результати роботи достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях здобувача.

Надані практичні рекомендації (3) чіткі та ясні. Дисертація оформлена відповідно до існуючих вимог.

Зміст автореферату Федорович Христини Миколаївни повністю відповідає змісту рукопису дисертаційної роботи.

Щодо списку використаної літератури, то із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить достатній обсяг (253) джерел наукової літератури, з яких: 233 – 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 теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Зауваження та запитання.

Принципових зауважень щодо змісту дисертаційної роботи не виявлено, робота містить окремі граматичні та стилістичні погрішності, які не змінюють загалом позитивного враження від роботи.

Залишаються деякі дискусійні питання, на які хотілось би отримати відповіді.

1. За Вашими даними ефективність базової терапії хворих на РА за критеріями ACR20 становить 83%, що відповідає кращим результатам біологічної терапії, як можна пояснити таку високу ефективність базової терапії у Ваших хворих?
2. За 90 днів лікування комбінованою терапією зареєстровано зниження вмісту загального холестерину на більш ніж 40%, холестерину ЛПНЩ на 50-60%, підвищення ХС ЛПВЩ більш ніж на 10%, що дещо перевищує результати клінічних досліджень стосовно ефективності

аторвастатину — які додаткові механізми ліпідзнижувальної терапії могли мати місце у Ваших хворих?

3. Ваші пацієнти отримували метотрексат в дозах починаючи з 15 мг і поступово збільшуючи до 25 мг на тиждень упродовж терміну спостереження, це дозовий проміжок високого ризику побічних ефектів метотрексату. Які побічні ефекти метотрексату Ви спостерігали у Ваших хворих?

Висновок

Дисертаційна робота Федорович Христини Миколаївни «Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів його корекції», виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті під керівництвом Заслуженого лікаря України, д.мед.н., професора Яцишина Романа Івановича, є самостійною завершеною науковою працею, яка містить нові наукові дані, які розв'язують актуальне завдання сучасної внутрішньої медицини, а саме покращення результатів лікування хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням кардіоваскулярного ризику.

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 автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1

**Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

Підпис *Микола Станіславчук*
Завіряю
М.І. Пирогов - **в.о.д.** відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
М.І. Пирогов
«22» 02 2024 р.

Микола СТАНІСЛАВЧУК

*Відрук надійшов до
секретарі Ф 20.601.02
23 лютого 2024 року
Вчений секретар, Матковська Н.Р.*

