

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, доктора медичних наук, професора ПРИСТУПИ Людмили Никодимівни на дисертацію НЕМІШ Ірини Любомирівни «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.033 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, створену згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №31/Д від 12.05.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 9 від 28.04.2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Упродовж багатьох років ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається одним із серйозних викликів для сучасної системи охорони здоров'я світу. Захворюваність на ІХС зростає, особливо серед населення молодого віку, внаслідок тривалого впливу численних факторів серцево-судинного ризику. Дисертант обрала саме хронічний коронарний синдром (ХКС), клінічні прояви якого можуть бути схожими на проявами хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). При цьому наявність супутнього ожиріння ще більше ускладнює процес диференційної діагностики. Тригерами поліморбідності ХОЗЛ і ХКС є дисбаланс про- та протизапальних чинників, про- та антиоксидантних, ендотеліальна дисфункція, хронічна гіпоксія, яка підвищує поріг больової чутливості та сприяє розвитку безбольової ішемії. Це пояснює низьку частоту типової стенокардії у хворих на ХОЗЛ. Тому

важливим є вивчення спільних ланок патогенезу ХКС та ХОЗЛ (ендотеліальної дисфункції, системного запалення, оксидативного стресу) з подальшим визначенням впливу надлишкової маси тіла та ожиріння на перебіг даної асоціації захворювань.

Численні міжнародні та національні рекомендації з лікування ґрунтуються на результатах масштабних досліджень є основним орієнтиром у лікуванні хворих. Проте за наявності поєднаної патології до кінця не вирішеною є оптимальна схема терапії у зв'язку певними обмеженнями щодо застосування базисних препаратів для лікування стабільної стенокардії напруги (β -блокаторів) та ХОЗЛ (β_2 -агоністів), що зумовлює потребу пошуку нових безпечних шляхів терапії, основною метою яких є зменшення кількості ангінозних нападів при одночасному покращенні показників функції зовнішнього дихання (ФЗД). Тому вибір програми лікування асоціації захворювань, окрім урахування її ефективності, повинен враховувати відсутність негативного впливу на супровідну патологію та бути індивідуалізованим з урахуванням коморбідності та маси тіла пацієнтів.

Отже, дані сучасних літературних джерел свідчать про наявність дотепер нерозв'язаних важливих питань щодо патогенетичних аспектів взаємного обтяження та лікування хворих на коморбідність ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, що свідчить про актуальність обраної теми дисертаційної роботи Неміш Ірини Любомирівни.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353).

У науковій праці чітко та лаконічно сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на підвищення ефективності лікування хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей коморбідних патологій шляхом додаткового застосування ранолазину. Формування дослідних груп, репрезентативних за статтю та віком, проводилося шляхом попереднього комплексного обстеження пацієнтів з використанням у роботі сучасних вітчизняних та європейських рекомендацій при встановленні діагнозу. З метою вивчення клінічно-патогенетичних особливостей перебігу ХКС, поєданого з ХОЗЛ та ожирінням, та впливу ранолазину на їх перебіг авторка використовувала у науковій праці сучасні клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Отримані результати дослідження є обґрунтованими та підсумовані у прикінцевих положеннях роботи – висновках та практичних рекомендаціях, які відповідають головній меті та завданням дослідження.

Результати дисертації висвітлені у 5 **основних** (у 4 статтях (з яких одна оглядова) у фахових виданнях України та 1 – у закордонному виданні, включеному у наукометричну базу Scopus) та 9 **додаткових** наукових працях (1 патенті на корисну модель та 8 тезах у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій), що в цілому відповідає вимогам до «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 року.

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

Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі цілу низку вагомих доповнень наукових даних та новаторських висновків, які свідчать

про теоретичну та практичну цінність даних рукопису. У ході виконання дослідження автором вперше встановлена наявність кореляції між рівнем NT-proBNP та ОФВ₁, сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння. Крім того, дисертантом уперше при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння було обґрунтовано переваги додаткового прийому ранолазину, застосування якого сприяло зниженню частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця, потреби у нітратах, суб'єктивному зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність за опитувальником SGRQ, а також покращенню якості життя пацієнтів (за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)), показників ФЗД, складу тіла (зменшення співвідношення ОТ/ОС, зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру та збільшення м'язової маси), структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та зростання співвідношення швидкостей піку раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь (E/A)).

Водночас автором описано вагому кількість доповнень щодо особливостей клінічного перебігу, ФЗД, структурно-функціональних змін міокарда, складу тіла, прогнозу ХКС, поєднаного з ХОЗЛ та ожирінням, а також – уточнень щодо спільних патогенетичних ланок досліджуваної коморбідності.

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

Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на чіткому формулюванні мети та завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні), застосуванні відповідних статистичних методів обробки інформації, що дало

змогу проаналізувати отримані дані та зробити науково обгрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Отже, дисертаційна робота виконана на високому методичному та технічному рівні, в ході аналізу якої не виникало сумнівів щодо валідності та обгрунтованості основних наукових положень.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

У ході виконання дисертаційної роботи здобувачем було вирішено всі поставлені завдання наукової праці та належним чином обрано методологію дослідження, що дало змогу отримати відповідні результати дослідження та сформулювати висновки та практичні рекомендації. У процесі виконання дисертаційного дослідження авторка оволоділа необхідними методиками лабораторних (біохімічними, спектрофотометричними, колориметричними, імуноферментними) та інструментальних досліджень, при роботі з якими чітко дотримувалася існуючих стандартів.

Отже, проаналізувавши дисертаційну роботу НЕМІШ І.Л., встановлено відповідність результатів дослідження завданням та меті роботи, у ході виконання якої дисертантка виявила глибоке розуміння основних принципів наукової роботи та здатність до аналізу отриманих результатів, що є невід’ємними характеристиками самостійного науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії .

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані наукові результати у ході вирішення поставленої мети та завдань дослідження свідчать про те, що автором доповнено дані щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу ХКС, поєднаного з ХОЗЛ та ожирінням, що дає можливість більш детально пояснити існуючі дані щодо механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення та встановити прогностичне значення рівня N-кінцевого

фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в умовах зазначеної коморбідності.

Практична цінність наукової роботи полягає в тому, що хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння рекомендоване визначення толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби, індексу BODE та рівня NT-proBNP для встановлення тяжкості перебігу та прогнозу в умовах зазначеної коморбідності, а також додатково рекомендовано призначення ранолазину у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, складу тіла, структурно-функціональних параметрів міокарда, функціонального стану ендотелію, зменшення вираженості оксидативного стресу, системного запалення, протеолітичної активності плазми крові, покращення стану системи фібринолізу, а також зниження рівня NT-proBNP.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Наукова робота викладена на 219 сторінках, обсяг основного тексту якої становить 140 сторінок та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження з детальним описом клінічної характеристики хворих, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який включає 322 наукових роботи, з яких 122 – кирилицею та 200 – латиницею.

Робота проілюстрована 20 таблицями, 12 рисунками та містить 11 додатків, що не перенавантажують, а вдало доповнюють викладений матеріал.

Анотація дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що вдало демонструє цінність та сутність наукового дослідження.

У вступі чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, а також зазначено про особистий внесок науковця та інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах.

Перший розділ (огляд літератури) містить чотири підрозділи, в яких відображено сучасний стан проблеми коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння у світлі останніх наукових досягнень. Особливих зауважень немає.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» чітко описано дизайн дослідження, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних вимог біоетики.

У розділі 3 «Особливості клінічного перебігу коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння» міститься 5 змістовних аналітичних підрозділів, в яких аналізуються клінічні прояви у пацієнтів, їх якість життя за даними опитувальників (тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та опитувальника Госпіталю Святого Георгія), показники ФЗД, біоімпедансометрії, результати електрокардіографії та проведена оцінка структурно-функціонального стану міокарда, а також тяжкість перебігу та прогноз у даної групи пацієнтів. Розділ написаний змістовно і вдало завершується стислим узагальненням отриманих результатів. Однак слід відзначити наявність окремих стилістичних та технічних огріхів.

В 4 розділі, який містить 3 підрозділи, детально висвітлено основні зміни ліпідного спектра плазми крові, функціонального стану ендотелію, показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, системного запалення, стану системи гемостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів за поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння. Цифровий, табличний та рисунковий матеріал вдало доповнюють науковий текст.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню прогностичного значення NT-proBNP та рівня еозинофілів у периферичній

крові за коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, в якому лаконічно сформовані отримані результати. Особливих зауважень немає.

У шостому розділі детально висвітлено вплив ранолазину на клінічний перебіг, лабораторні маркери, показники ФЗД та структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» чітко проведено наукове обґрунтування отриманих даних на підставі аналізу сучасних літературних джерел.

Висновки та практичні рекомендації відображають мету дослідження та поставлені завдання. Список використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

При опрацюванні матеріалів дисертаційної роботи можна зробити висновок про вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи, які сьогодні впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Городенківська ЦРЛ», КНП «Тлумацька ЦРЛ», КНП «Косівська ЦРЛ», КНП «Вижницька ЦРЛ», ОКНП «Чернівецька ЛШМД», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», КНП СОР «Сумська ОКЛ»), а також використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету та кафедрою внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

У процесі аналізу дисертаційної роботи виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих невдало оформлених граматичних конструкцій та

пунктуаційних помилок, ознак дублювання показників з таблиць у тексті дисертації, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення отриманих результатів, оскільки поставлені мета та завдання наукової праці були вирішені.

У ході проведення наукової дискусії хотілося би отримати відповідь на декілька питань:

1. Як Ви вважаєте, про що свідчить виявлена кореляційна залежність між рівнем N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та ОФВ₁, МОШ₂₅, сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння та яке практичне значення отриманих даних?

2. Як частота загострень у досліджуваних Вами групах хворих була пов'язана із кількістю еозинофілів периферичної крові?

3. Які фармакологічні особливості ранолазину на етапі планування дисертаційного дослідження наштовхнули Вас на думку про ймовірну ефективність даного препарату при коморбідному перебігу ХКС, ХОЗЛ та ожиріння?

Відсутність порушення академічної доброчесності

Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі І.Л. Неміш на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism». В результаті перевірки було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (99%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень

академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Неміш Ірини Любомирівни на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року № 44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а її авторка – Неміш Ірина Любомирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,
завідувачка кафедри внутрішньої
медицини з центром респіраторної
медицини навчально-наукового
медичного інституту Сумського
державного університету,
доктор медичних наук, професор



Людмила ПРИСТУПА

09.06.2022р.

