

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска НАМН України»

ГАРМІШ ОЛЕНИ ОЛЕКСІЇВНИ

на дисертаційну роботу асистента кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

БОЙКО АЛІНИ ВОЛОДИМИРІВНИ

«Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі» представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.011 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОН України від 24.12.2020 № 1555 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, (спеціалізація 14.01.38 «загальна практика - сімейна медицина»)

Науковий керівник:

Хіміон Людмила Вікторівна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Псоріатичний артрит (ПсА) відноситься до одного з найпоширеніших автоімунних захворювань (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2010) і асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ), що не може бути повністю пояснено традиційними факторами серцево-судинного ризику (ССР). На теперішній час Європейською антиревматичною лігою (EULAR) ПсА визнано незалежним фактором ССР.

Вивчення поширеності кальцифікації коронарних судин у хворих на РА свідчать, що серед безсимптомних хворих старше 45 років її частота становить

59%, причому наявність кальцифікації пов'язана із значно вищою частотою артеріальної гіпертензії (АГ), не пов'язана з рівнями ліпідів, а коронарний вік у пацієнтів спостерігається значно більший, ніж їх фактичний вік (Udachkina H.V. et al., 2018). Існують переконливі данні за те, що у пацієнтів з РА без традиційних факторів ССР спостерігається збільшення товщини комплексу інтіма-медіа (КІМ) сонних артерій (Ghada Youssef et al., 2017). Ці спостереження слугували вагомим доказом, що дозволив віднести показник товщини КІМ сонних артерій до маркерів субклінічного атеросклерозу, в тому числі й при РА. Більше того, згідно останніх рекомендацій EULAR (2016) встановлено, що саме цей показник є цінним прогностичним фактором інфаркту міокарда та ішемічного інсульту, незалежно від традиційних факторів ССР. Проте, при ПсА бракує досліджень щодо вивчення судинних уражень (наявність АБ, ТКІМ) та визначення їх прогностичної ролі в якості маркеру фатальних СС-подій.

Згідно діючих Європейських (2016) та вітчизняних (2016) рекомендацій по профілактиці ССЗ існують програми для первинної профілактики у осіб з дисліпідеміями та високим і дуже високим ризиком за шкалою SCORE, проте для української популяції мають суттєве значення й інші фактори ризику, тому в умовах сучасного реформування охорони здоров'я (Шекера О. Г. та співавт., 2016) існує необхідність пошуку адаптованих для національних умов способів прогнозування та профілактики ССЗ.

Значний інтерес являють дані по вивченню летальності не тільки при ПсА, але і при ізольованому ураженні шкіри псоріазом (ПС). Шведські вчені провели порівняльне дослідження хворих на ПС, які проходили амбулаторне і стаціонарне лікування. Було виявлено високий ризик ССЗ у госпіталізованих хворих. Також було встановлено, що тяжкий ПС і молодий вік при первинній госпіталізації асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної смертності.

У хворих на ПсА відомості про поєднання факторів ризику та ступінь їх впливу використовують, для прогнозування та запобігання розвитку важких ускладнень з боку ССЗ. Згідно даних результатів численних досліджень, тільки багатогранний підхід до комплексної терапії при ПсА достовірно знижує захворюваність на ССЗ та загальну смертність серед таких пацієнтів. Зниженню

частоти кардіоваскулярних ускладнень та підвищенню виживання пацієнтів з ПсА та патологією ССЗ сприяє адекватна терапія, та вчасне виявлення і профілактика ФР.

Тому з наукової та практичної точки зору вивчення питання профілактики ССЗ на основі моніторингу та корекції традиційних і додаткових ФР у хворих на ПсА є безсумнівно важливим.

На даний момент в Україні на засадах сімейної медицини диспансеризація та спостереження хворих на ПсА та профілактика різних ускладнень будуть здійснюватися на етапі ПМД. Це спонукає до створення алгоритму прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у цих пацієнтів на даному рівні. Таким чином, актуальним питанням є розробка рекомендацій для оцінки ФР та проведення профілактичних заходів ССЗ з урахуванням особливостей розвитку атеросклерозу у пацієнтів хворих на ПсА в практиці лікаря загальної практики - сімейного лікаря.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Аспірант Бойко А.В. була співвиконавцем НДР кафедри «Науково -методичний супровід забезпечення стандартизації та персоніфікації лікувально - профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики - сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U001145), 2018-2020 рр., керівник НДР Хіміон Л.В. д.мед.н., професор) та її власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

На відміну від хворих на Пс та пацієнтів контрольної групи у пацієнтів із ПсА було виявлено наявність атеросклеротичного ураження судин, а саме наявність атеросклеротичних бляшок (АБ), при відсутності відмінностей профілю ФР у всіх обстежених.

Наявність АБ у пацієнтів на ПсА супроводжувалась значним підвищенням рівнів С-реактивного білка (СРБ), фібриногену (ФГ), ІЛ-10, ІЛ-17, сечової кислоти (СК), товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) порівняно із хворими на

ПС та групою контролю, що може бути підтвердженням наявності патогенетичного зв'язку між додатковими ФР та розвитком атеросклеротичного процесу.

Наукова новизна роботи полягає у вирішенні актуальної наукової задачі первинної медичної допомоги щодо оптимізації профілактики серцево-судинних ускладнень та удосконалення прогнозування серцево-судинних ускладнень (захворювань) у хворих на ПсА шляхом вивчення доплерографічних особливостей магістральних та периферичних артерій з визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу.

Автором вперше в Україні проведено дослідження особливостей профілю традиційних і додаткових ФР ССЗ у хворих ПсА молодого віку, визначено їх взаємозв'язки та можливість використання додаткових факторів ризику у прогнозуванні розвитку атеросклерозу та СС-ускладнень. Виділено 9 найбільш значимих ФР (як традиційних так і імунно-запальних) для ризику безсимптомного атеросклерозу. Встановлено, що найбільший вплив на виникнення атеросклеротичного ураження СА мали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, SCORE, ХС ЛПВЩ, PASI, СРБ (середній рівень за 2 роки), рівень сечової кислоти сироватки крові, DAS 28, куріння (будь-коли за останні 10 років).

На основі отриманих даних розроблений алгоритм прогнозування ймовірності розвитку СС-ускладнень шляхом визначення асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА в ПМД з метою уточнення індивідуального серцево-судинного ризику і впровадження профілактичних програм. Визначено взаємозв'язок підвищеного рівня ІЛ-17 із наявністю сурогатних маркерів атеросклерозу (АБ, ТКІМ), що надає можливість індивідуального підбору базисної терапії (блокатори ІЛ-17) хворим на ПсА з урахуванням наявної коморбідності.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Проведені дослідження підтверджують дані наукових джерел про передчасний і більш агресивний атерогенез у хворих із запальними артритами, до яких відноситься і ПсА, розширюють уявлення про імунно-запальну теорію

розвитку атеросклерозу та уточнюють роль імунних чинників і запальних факторів в розвитку субклінічного атеросклеротичного ураження.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Для первинної медичної допомоги розроблений і впроваджений алгоритм прогнозування розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА з урахуванням як традиційних модифікованих, так і додаткових факторів ризику.

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

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому фактичному матеріалі.

В процесі дослідження було обстежено 80 пацієнтів. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Наведені в роботі таблиці та малюнки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертацію викладено українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту. Основний текст викладено на 126 сторінках машинопису. Він включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 203 роботи, серед яких 45 – кирилицею та 158 – латиницею. Дисертація ілюстрована 26 таблицями та 7 рисунками.

Дисертація написана літературною мовою, грамотно. Всі розділи дисертації написані логічно, із дотриманням наукового стилю написання. В загалі, дисертаційна робота написана грамотно, лаконічно викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та якісними оригінальними рисунками.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

Перший розділ дисертації містить огляд актуальних літературно-інформаційних джерел, написаний літературною мовою, в традиційному плані, в якому автор розкриває сучасний стан проблеми профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі.

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» - описаний дизайн клінічного дослідження (критерії включення та виключення пацієнтів з ПсА, ПС та групи контролю у дослідження та клінічна характеристика обстежених груп), описані методи лабораторних та інструментальних досліджень, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників. В розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Основними розділами є результати власних досліджень (III, IV).

Третій розділ присвячений оцінці взаємозв'язку факторів ризику серцево-судинних захворювань та їх взаємодії із станом судинної стінки у хворих на

ПсА, ПС та групі контролю. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований таблицями та рисунками та завершується резюме.

В четвертому розділі представлений розроблений автором спосіб прогнозування розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА. Здобувачем на основі зазначеного способу прогнозування наявності безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА було розроблено алгоритм бального прогнозування серцево-судинного ризику та профілактики у пацієнтів з ПсА в ПМД. Висока точність правильних прогнозів свідчить про можливість застосування у лікувальному процесі розробленої прогностичної моделі для прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА і відкоригувати стратегію дообстеження та профілактики ССЗ у хворих ПсА

В розділі «Обговорення результатів» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведено їх порівняльний аналіз, зроблені конкретизуючи висноки та практичні рекомендації.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Чому ви вважаєте більш доцільним для молодих хворих на ПсА використовувати запропонований вами алгоритм оцінки серцево-судинного ризику, а не шкалу SCORE?
2. Якою є ваша основна рекомендація щодо профілактики ССЗ у хворих на ПсА?
3. Із досвіду вашої роботи з пацієнтами із псоріатичною хворобою – який спеціаліст має їх спостерігати?

4. Згідно одержаних вами результатів які чинники найбільше впливають на стан судинної стінки у обстежених хворих?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 8 статей, з них 1 - одноосібно (4 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 – в журналах країн ЄС та ОСЄР (з них 1 стаття в наукометричних виданнях SCOPUS), 1- в міжнародному журналі інших країн) та тез доповідей 8. Провідний внесок за обсягом у матеріали публікацій належить аспіранту. Аспірант Бойко А.В. брав участь в статистичній обробці та аналізі одержаних результатів та підготовці матеріалів до друку.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею дисертанта. Дисертація виконана на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук, здійснив аналіз літературних джерел за темою дисертації. Здобувач особисто здійснив відбір хворих за темою дисертації, їх клінічне обстеження та спостереження. Автор проводив забір матеріалу для проведення лабораторних досліджень самостійно.

Дисертант особисто проаналізувала та узагальнила результати проведених досліджень. Автор самостійно створила базу даних на персональному комп'ютері та провів їх статистичну обробку. Тему дисертаційної роботи було обрано разом з науковим керівником та сформульовано мету й завдання роботи, узагальнення результатів, формулювання висновків та практичних рекомендацій. Дисертант власноруч написав всі розділи дисертації. На основі дисертаційної роботи автор самостійно розробив виступи та підготувала до друку наукові праці. В наукових статтях автор використав результати власних досліджень. Дисертант не використовував ідеї, результати та розробки співавторів публікацій.

8

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Під час виконання дисертації аспірант Бойко А.В. дотримувалась принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «14.01.38 – Загальна практика – сімейна медицина» від 25.09/2020 (протокол № 6). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Основні положення дисертації, розроблена методика прогнозування розвитку раннього асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на ПсА впроваджені у практичну роботу

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Бойко Аліни Володимирівни на тему «Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, 14.01.38 – Загальна практика-сімейна медицина, повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, та може бути представлена до захисту.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Бойко Аліни Володимирівни «Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в

первинній медичній допомозі», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.38 «загальна практика-сімейна медицина»), присвячена актуальній проблемі сучасної сімейної медицини, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – ранньої профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Бойко Аліни Володимирівни «Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі» повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеню доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.38 «загальна практика-сімейна медицина»), затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, та її автор повністю заслуговує присвоєння наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.38 «загальна практика-сімейна медицина»).

Офіційний опонент:

кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені акад. М. Д. Стражеска»
НАМН України

01.02.2021

*Відгук надійшов за спеціалі-
зованою адресою ДП 26.613.011
01.02.2021,
Олександр О.В. Гармійш*



*Гармійш О.О.
Заступник
ст. н.с. ДП 26.613.011*

Гармійш О.О.