

ВІДГУК

Офіційного опонента на рукопис дисертації Левченка В.Г.
«ОПТИМІЗАЦІЯ ОЦІНКИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ
ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СУДИН У ЖІНОК,
ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ» поданої до офіційного захисту на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.12. - ревматологія

Актуальність теми. Ревматоїдний артрит будучи поширеним запальним захворюванням суглобів, поряд з високою інвалідізацією пацієнтів, характеризується більш високими показниками смертності (Meyer PW і співт., 2018). Незважаючи на вирішення традиційних СС факторів ризику, важома роль надається й впливу субклінічного або "залишкового" запалення від неконтрольованого РА. Поточні методи, які використовуються для оцінки СС ризику не включають показники тривалого запалення та як правило, недооцінюють ризик. Різні скориговані шкали, наприклад запропонована EULAR, яка враховує тривалість недуги, позитивність за РФ та АТ до ЦЦП, позасуглобові прояви також не є досконалою, що призводить до того, що велика кількість пацієнтів з РА не будуть ідентифіковані в групу СС ризику. Pappas DA та ін. (2018) провели порівняння поширеності та основних факторів ризику ССЗ у 25 987 пацієнтів з РА з 11 країн і констатували, що хворі Східної Європи мають більш високу частоту АГ та гіперліпідемії та найвищу поширеність усіх проявів ССЗ. В квітні 2018 року була опублікована стаття щодо причин підвищення СС ризику в даній популяції хворих (BMJ. 2018 Apr., England BR та ін.), де чітко вказано, що механізми взаємообтяження РА і ССЗ обумовлені наявністю спільніх медіаторів запалення, порушення складу і функції ліпопротеїдів, оксидантного стресу і ендотеліальної дисфункції. Автори наголошують, що незважаючи на поглиблene розуміння цих механізмів та їх комплексної взаємодії

з традиційними факторами ризику ССЗ, оптимальні підходи до стратифікації ризику, профілактики та лікування в контексті РА залишаються невідомими. Багатограничний підхід до зменшення навантаження, спричиненого ССЗ, вимагає оптимального управління традиційними факторами ризику, крім тих, що властиві саме РА (активність запального процесу). На сьогодення існує негайна потреба в проведенні досліджень для визначення ранніх предикторів СС ризику та визначення питання, чи існує превентивна терапія РА в плані профілактики ССЗ.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше доведена роль і вагомість дуплексного сканування магістральних та периферичних судин з метою верифікації ранніх маркерів ССП у жінок з РА. Встановлені патологічні зміни в судинах асоціювалися з віком, постменопаузою та збільшенням активності запального процесу.

Набуло подальшого вивчення положення щодо ролі сурогатних маркерів атеросклерозу у морфологічних змінах стінки магістральних і периферичних судин на підставі встановлення достовірних взаємозв'язків між підвищеннем рівня атерогенних ліпідів та дифузним фіброзом та кальцинозом великогомілкових артерій, наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ), потовщенням КІМ ($>0,9$ мм), порушенням диференціації КІМ на шари.

Доведено, що кальциноз і дифузний фіброз великогомілкових артерій вірогідно асоціюється з маркерами активності запального процесу, Vps BCA, потовщенням КІМ та традиційними факторами ССП (рівнем загального ХС, ЛПНЩ) у жінок з РА в репродуктивному періоді (РП).

Вперше створені моделі прогнозування ССП у жінок з РА на підставі відокремлення вагомих традиційних і сурогатних факторів його ризику.

Вперше апробована і доведена доцільність використання дуплексного сканування магістральних та периферичних судин з метою прогнозування 10-річного ризику ССЗ у жінок з РА в РП з відсутністю традиційних факторів ССП та низьким ССП за шкалами SCORE та mSCORE.

Практична значущість одержаних результатів. Доведена необхідність проведення визначення ліпідного спектру крові та виконання дуплексного

сканування магістральних та периферичних артерій пацієнткам з РА з метою ранньої верифікації чинників ССР та прогнозування виникнення ССЗ.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів зумовлена систематизованою сукупністю дизайну дослідження, використанням сучасних адекватних методів, що дозволили реалізувати мету і завдання. В дослідженні взяли участь 105 пацієнтів з РА, які знаходилися на обстеженні та лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Поставлені завдання розв'язано із застосуванням сучасних інструментальних методів дослідження та за допомогою актуальних статистичних підходів на основі принципів доказової медицини відповідають меті дисертації.

Здійснений клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументовані та достовірні.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети і завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані переконливо за змістом.

Публікації та обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 8 наукових працях (в тому числі - 5 статей у фахових періодичних наукових виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань України та 2 статті – у журналах міжнародних наукометричних баз, 1 стаття в матеріалах Національного конгресу кардіологів України) та у двох тезах доповідей у іноземних спеціалізованих наукових журналах. Результати досліджень, що подані в авторефераті повністю відтворюють наукові положення рукопису дисертаційної роботи.

Структура та обсяг роботи. Дисертація побудована згідно з традиційною

схемою, викладена українською мовою на 171 сторінках тексту, який складається з анотації, вступу, 5 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень), узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 158 джерел, з яких 138 – латиницею. Роботу ілюстровано 72 таблицями та 10 рисунками.

Характеристика окремих розділів дисертаций. Анотація сформована відповідно до вимог містить коротке викладення основних положень дисертациї державною та англійською мовами, список праць дисертанта, в яких опубліковані основні наукові результати, що засвідчують апробацію матеріалів дисертациї. У вступі подана загальна характеристика дисертациї, що включає обґрунтування вибору теми, мету і завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, методи дослідження, аргументовані та коротко сформульовані основні наукові положення, практична значущість, які виносяться на захист, дані за особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертациї. Показано, що дисертант є співвиконавцем двох науково-дослідних робіт відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Перший розділ дисертаційної роботи традиційно присвячений огляду літературних джерел актуальної проблеми роботи. В огляді представлені актуальні наукові результати відносно РА з акцентом на епідеміологія серцево-судинних захворювань, імунологічні аспекти та фактори серцево-судинного ризику. Огляд представлений інтерпретацією сучасних поглядів на вищеперечислені проблеми і обґруntовує необхідність досліджень в даному напрямку.

Розділ II містить загальну характеристику обстежених хворих та протоколи терапії, наведено методологічні принципи та методи дослідження, посилання на дотримання в процесі досліджень принципів біоетики та вказівки про відповідні документи. Наведено методи статистичної обробки даних. Слід зазначити, що дизайн дослідження адекватний меті і завданням.

У третьому розділі проведений аналіз (відповідно до першого завдання) поширеності факторів CCP і проведена його стратифікація з співставленням

різних шкал залежно від віку, фізіологічних періодів життя жінок та особливостей перебігу РА. Особлива увага приділена встановленню взаємозв'язків між показниками активації імунної системи, перекисного окислення ліпідів та ССР у жінок, хворих на РА. Проведені дослідження слугували підставою для формування перших двох висновків і першої практичної рекомендації.

Розділ ІУ відповідно до другого і третього завдання присвячений вивченю стану стінки магістральних та периферичних судин у жінок залежно від фізіологічних періодів, особливостей перебігу РА, ступеня серцево-судинного ризику з врахуванням метаболічних і імунних змін. Переконливо доведено, що пацієнтки з потовщенням КІМ більше 0,9 мм, АБ мали вірогідно більший вік, тривалість РА, дисліпідемічні зміни, вищу активність недуги. Поряд із тим більше половини обстежених демонстрували кальциноз ВГА, серед яких більші жінки РП з низьким ССР за даними mSCORE та відсутністю сурогатних маркерів атеросклерозу. Висвітлені дані дозволили сформулювати 3,4 і 5 висновки та обґрунтувати доцільність використання дуплексного сканування ВГА, висвітленого у другій і третій практичній рекомендації.

Аналіз результатів дослідження У розділу, проведений як вирішення четвертого і п'ятого завдань включає визначення прогностичної значущості предикторів ССР та встановлення вагомості чинників його розвитку. За допомогою сучасних статистичних методів продемонстровано, що факторами, які суттєво впливають на формування помірного/високого/дуже високого ССР у жінок з РА є активність захворювання, збільшений вміст ЛПНЩ, наявність постменопаузи, потовщення КІМ більше 0,9 мм та фіброз ВГА. В свою чергу, окремо дана оцінка та прогнозування потовщення ВГА у жінок до 45 років, вагомими факторами змін якої є агресивність РА та потовщення КІМ. Як результат вищеперелічених даних сформований останній висновок.

Усі розділи закінчуються представленням друкованих робіт (статті, тез) автора, що відповідають отриманим даним, які використані у кожному розділі.

Розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» засвідчує ретельний аналіз результатів дослідження та супроводжується посиланнями на сучасні

літературні дані про поширеність ССР у хворих на РА та існуючі чинники його розвитку.

Таким чином, в представлені в роботі висновки і практичні рекомендації повністю відповідають меті і завданням дослідження і містять обґрунтований аналіз отриманих даних з констатациєю якісних та кількісних показників, що підтверджені сучасними статистичними методами обробки. У висновках і практичних рекомендаціях подані найбільш важливі наукові та практичні результати дисертації, висвітлені наукові проблеми, для розв'язання яких можуть бути застосовані отримані дані.

Недоліки і зауваження. Дисертація написана у відповідності до вимог ДАК України, суттєвих зауважень, які б вплинули на цінність роботи немає, але необхідно звернути увагу на використання скорочень у висновках і практичних рекомендаціях, в окремих випадках не лише загальновживаних. В розділах зустрічаються окремі граматичні і стилістичні помилки. На думку опонента, вважалося б в цілому доцільним вживати термін постменопауза у жінок, оскільки термін менопауза, який поодиноко зустрічається в тексті, використовується для визначення останньої самостійної менструації, що зумовлена функцією яєчників (дату вказують ретроспективно, після 12 місяців відсутності менструацій). Власне, період стабільної аменореї називається постменопаузою, яку і вивчав дисертант у роботі.

Вказані недоліки не принципові і не знижують теоретичне та практичне значення дисертаційної роботи і не впливають на загальний висновок.

У плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Які превентивні лікувальні заходи щодо ССР Ви рекомендуєте використовувати у пацієнтів з РА?
2. Який механізм виникнення кальцинозу і дифузного фіброзу ВГА при РА?

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Левченка Володимира Геннадійовича «Оптимізація оцінки серцево-судинного ризику та атеросклеротичних уражень судин у жінок хворих на ревматоїдний артрит» є закінченою наукової працею. За своєю актуальністю, обсягом дослідження, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Левченка Володимира Геннадійовича відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів затверджених постановою № 567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. (зі змінами) за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»

