

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» Рудика Юрія Степановича на дисертаційну роботу здобувача наукового ступеня доктора філософії Співак Юлії Анатоліївни «Оптимізація діагностики та лікування серцевої недостатності у хворих із гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу», подану в одноразову спеціалізовану вчену раду, створену згідно з наказом ректора №363 від 16.10.2023 року Полтавського державного медичного університету з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації

Дисертаційна робота Юлії Анатоліївни присвячена вивченню механізмів структурно-функціональної перебудови серця та післяінфарктного ремоделювання міокарда для пошуку нових більш ефективних способів профілактики прогресування серцевої недостатності (СН) шляхом застосування комбінації еплеренона та емпагліфлозину на тлі протокольного лікування.

Актуальність обраного напрямку дослідження визначається тим, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) все ще є основною причиною смерті пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) і що ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД2 більш ніж удвічі перевищує показники без ЦД2. Не меншої уваги заслуговує і серцева недостатність (СН), яка є найбільш поширеним термінальним синдромом з усіх ССЗ, а її декомпенсація розглядається, як основна причина смерті серед кардіологічних хворих. Чотири великих дослідження із питань фібринолізу – GUSTO, GUSTO ІІ, GUSTO ІІІ та ASSENT ІІ – свідчать про те, що 29,4% пацієнтів, які перенесли

гострий інфаркт міокарда (ГІМ), мають СН. Також результати багатьох досліджень вказують, що прогноз у хворих із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та СН із зниженою ФВ ЛШ є порівняним. Відзначено постійне збільшення числа таких хворих, яке дозволяє виділити проблему СН зі збереженою ФВ ЛШ та її проміжним рівнем, як одну з неінфекційних епідемій ХХІ століття, що зумовлює необхідність більш глибокого розуміння механізмів захворювань, які призводять до виникнення СН, та розробки терапевтичних стратегій для лікування та профілактики цього захворювання.

З іншого боку, ЦД2 є не тільки одним з найбільш розповсюджених захворювань у світі, а й вагомим фактором ризику для розвитку СН. Асоціація цих патологій істотно взаємообтяжує перебіг кожної з них та є основною глобальною проблемою охорони здоров'я, а вивчення процесів розвитку і прогресування СН у хворих на ГІМ з ЦД2 є актуальним питанням сучасної медицини. Поєднання даних нозологій обумовлює тяжкий перебіг СН, прогресивне і часто необоротне зниження ФВ ЛШ, яке призводить до смерті внаслідок декомпенсації СН та ризику виникнення раптової серцевої смерті (РСС). У таких коморбідних пацієнтів більш виражені явища СН, тому прогнозування формування і прогресування СН має важливе клінічне значення. Подібна ситуація зберігається незважаючи на успіх сучасних протидіабетичних препаратів, що вказує на наявність додаткових факторів, які сприяють росту ризику СН у хворих на ГІМ з супутнім ЦД.

Враховуючи вище наведене, вважаю вибраний напрям наукового дослідження актуальним.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Співак Юлії Анатоліївни є завершеним науковим дослідженням, яке виконано на високому рівні, та має велике значення у розвитку уявлень відносно роботи регуляторної ланки організму, змін лабораторних та структурно-функціональних показників серця при ГІМ з та

без ЦД2, у ранній діагностиці та попередженні прогресування СН на тлі згаданих вище захворювань.

Авторкою проведено глибокий патентно-інформаційний та науковий пошук і детально проаналізована література за останні десятиліття. Наукові положення, що сформульовані в дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та базуються на поглибленому аналізі даних сучасної літератури, отриманих результатах власних досліджень та їх обговоренні.

В рамках роботи дисертанткою було сформовано мету дослідження, поставлені завдання, які відповідають меті. Використані сучасні методи дослідження – біохімічні, інструментальні, які забезпечують досягнення наукових цілей. Змістовно та докладно представлена клінічна, лабораторна та інструментальна характеристика досліджуваних хворих, зазначені критерії включення та не включення в дослідження, його предмет та об'єкт. Проведено порівняння отриманих даних з показниками у контрольній групі. Представлені дані відповідають загальноприйнятим стандартам. Застосовані адекватні методи статистичного аналізу дозволили отримати переконливі наукові результати.

Отримані наукові дані дисертаційної роботи представлені у 18 наукових працях, із яких 2 статті в фахових наукових виданнях України (1 – індексована міжнародною науково-метричною базою Web of Science), 2 статті у міжнародних наукових виданнях, індексованих міжнародною наукометричною базою Scopus, 9 – у матеріалах науково-практичних конференцій, 3 публікації у вітчизняних виданнях, що додатково відображають результати дослідження, 1 деклараційний патент України на корисну модель та 1 медичне повідомлення, призначене для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

У наукових працях, опублікованих спільно зі співавторами, участь дисертанта є визначальною, запозичень ідей та розробок співавторів не виявлено.

Основні результати і наукові положення повністю відображені у статтях наукових журналів, а також у тезах науково-практичних конференцій.

Матеріали дисертації доповідались в рамках науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (2019), конгресу кардіологів України (2020, 2021) та інших Всеукраїнських конференціях молодих вчених.

Усі публікації дисертантки виконані на високому науковому рівні та відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44.

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

За результатами дослідження уперше продемонстровано динаміку відновлення структурно-функціональних показників серця та регуляторної ланки організму з урахуванням змін рівня BNP у пацієнтів із СН та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) >40% на тлі ГІМ та ЦД2, які отримували запропоновану авторкою методику лікування, що включала призначення антагоніста мінералокортикостероїдних рецепторів (АМРК) – еплеренона та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) – емпагліфлозіна до традиційного лікування. Виявлено суттєву перевагу методу комбінованої медикаментозної корекції над ізольованим застосуванням протокольного лікування в гострому та післяінфарктному періодах (перший, третій та шостий місяці відповідно) в зменшенні прогресування СН у пацієнтів з ЦД2.

Прогностичною ознакою важчого перебігу ГІМ виявились встановлені дисертанткою асоціації між маркером біомеханічного стресу (BNP) та показником вуглеводного обміну (HbA1c), а також між BNP та відносним рівнем активності парасимпатичної ланки регуляції (HF).

Дисертанткою встановлено, що призначення медикаментозної терапії з використанням еплеренону та емпагліфлозину хворим із СН на тлі ГІМ та ЦД2 на 6 місяці лікування покращує відновлення регуляторної ланки організму, обумовлюючи виразніше підвищення загальної напруги ВСР (день – у 1,7 рази, $p < 0,001$; ніч – у 2,2 рази, $p < 0,001$), головним чином – за рахунок збільшення, як симпатичного тону (день – у 1,3 рази, $p < 0,001$; ніч – у 1,4 рази, $p < 0,001$), так і парасимпатичної регуляції ВНС (день – у 2,1 рази, $p < 0,001$; ніч – у 2,4 рази, $p < 0,001$) на фоні підвищення коефіцієнта сповільнення серцевого ритму (у 4,8 рази, $p < 0,001$) та збільшення ФВ ЛШ (на 32,7%, $p < 0,001$).

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

Дисертаційна робота Співак Ю.А. є закінченою науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні, а ретельне вивчення матеріалів дисертації дає підстави стверджувати, що основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень. Дисертанткою було самостійно обстежено 90 пацієнтів із ГІМ, з яких 60 осіб мали супутній ЦД2, та 30 пацієнтів із ішемічною хворобою серця: стабільна стенокардія, функціональний клас I.

Відповідно до мети та поставлених завдань, авторка провела дослідження ефективності лікування СН із ФВ ЛШ $> 40\%$ у хворих на ГІМ з та без ЦД2 шляхом доповнення протокольного лікування препаратами групи АМР та ІНЗКТГ2 з урахуванням показників лабораторно-інструментальних методів дослідження на основі вивчення основних факторів ризику прогресування та розвитку можливих ускладнень СН. Із отриманими даними здобувачка самостійно провела належний математично-статистичний аналіз, використовуючи сучасне програмне забезпечення. Отримані результати дослідження дали можливість дисертантці чітко та обґрунтовано сформулювати власні наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Застосування інформативних клінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження з використанням сучасних статистичних методів аналізу визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених авторкою даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертантка ретельно проаналізувала доступні вітчизняні та іноземні літературні джерела.

Методи дослідження, які були застосовані при виконанні дисертації дозволили здобувачці повністю висвітлити відповіді на поставлені завдання і досягти поставленої мети дослідження. Обстеження пацієнтів проведені відповідно до всіх сучасних національних та міжнародних рекомендацій з діагностики та лікування хворих з СН, ГІМ та ЦД2. Дисертантка оволоділа методами статистичного аналізу результатів дослідження, що відобразилось у написанні тексту дисертації, грамотно підійшла до порівняння результатів власного дослідження з даними інших наукових робіт. Все це свідчить про оволодіння дисертантом методології наукового дослідження.

Теоретичне і практичне значення наукового дослідження

Теоретичне значення отриманих в представленій роботі результатів дозволяє розширити застосування показників ВСР, ТСР та коефіцієнтів прискорення й сповільнення серцевого ритму у випадку підвищення концентрації BNP для ранньої діагностики та оцінки предикторних показників можливих фатальних ускладнень при ГІМ і формування СН у хворих з ЦД2 та без нього.

Практичне значення одержаних результатів полягає в чітких рекомендаціях щодо скринінгу можливих фатальних наслідків СН методом

добового ХМ ЕКГ з визначенням ВРС, ТСР, стрес-індексу та коефіцієнтів децелерації і акселерації у випадку підвищення концентрації маркера біомеханічного стресу, а також застосування комбінованої медикаментозної терапії еплереноном та емпагліфлозином на фоні протокольного лікування хворих на ГІМ на тлі ЦД2, що дозволяє оптимізувати прогноз-модифіковане лікування СН із ФВ ЛШ>40% з урахуванням патогенетичного впливу на різні ланки захворювань.

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», 2019-2023 рр. (номер державної реєстрації 0119U102864).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота має стандартну структуру, викладена грамотною українською мовою з логічним використанням наукової термінології і лексики.

Дисертація представлена на 236 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту становить 150 сторінок) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, що включає 252 найменування (з них латиницею – 14, кирилицею – 238), додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями та 22 рисунками.

При розгляді змісту основних розділів дисертації, варто зазначити наступне.

Анотація написана згідно з вимогами, відповідає матеріалу дисертаційної роботи, стисло і конкретно відображає основні результати, містить положення наукової новизни та практичної цінності роботи.

У *вступі* авторка висвітлює актуальність проблеми, що вивчається, подає переконливе обґрунтування важливості проведення дослідження, зазначає зв'язок з науковими роботами, планами та темами. Ґрунтовно описує мету роботи та визначає перелік завдань щодо її досягнення, дає характеристику об'єкту та предмету дослідження, чітко викладає наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, вказує особистий внесок, дані щодо апробації результатів та їх впровадження, наводить перелік публікацій.

У *першому розділі*, присвяченому огляду та аналізу літературних джерел здобувачкою проведений глибокий аналіз даних сучасної літератури. При відборі літературних джерел дисертантка зосереджує свою увагу на інформації відносно біомаркера BNP, варіабельності та турбулентності серцевого ритму. Детально та критично її аналізує, що засвідчує добру наукову підготовку здобувача. Розділ включає інформацію про сучасні погляди на механізми формування СН у хворих на ГІМ з та без ЦД2, підходи до діагностики та лікування. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень. Висновки проведеного аналізу дозволили авторці аргументувати доцільність дослідження.

У 2 розділі «*Матеріали і методи дослідження*» авторка приводить дизайн дослідження, детально описує групи пацієнтів що досліджувались з даними лабораторних та інструментальних методик. Здобувачкою наведено критерії відбору осіб для включення і виключення у дослідження, описані лабораторні та інструментальні методи обстеження. Засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законів України. Усі обстеження проведені на основі принципу інформованої згоди. Для математичної обробки результатів застосовані сучасні методології статистичного аналізу, що робить сформульовані висновки та практичні рекомендації аргументованими та об'єктивними.

У розділі 3 «*Особливості поєднаного перебігу серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда на фоні цукрового діабету 2 типу та*

без нього» здобувачка оцінює роботу регуляторної ланки організму і асоційовані з нею рівні концентрації BNP, HbA1c і рівні електролітів в плазмі крові та інтегральні структурно-функціональні показники ЕхоКГ.

Під час аналізу отриманих результатів авторкою виявлено, що зниження ВСР, дисбаланс ТСР з тенденцією до прискорення, що проявляється у зниженні нахилу турбулентності та коефіцієнта сповільнення ритму, можуть розглядатися як несприятливі маркери прогнозу СН. Це і визначило необхідність пошуку нових медикаментозних схем оптимізації протокового лікування з метою впливу на перебіг, прогресування та покращення прогнозу СН з ФВ ЛШ >40% у хворих на ГІМ з та без ЦД2.

Авторка дослідила, що показник вуглеводного обміну HbA1c тісно корелює з показником тяжкості СН – BNP, а це в свою чергу характеризувалося більш вираженими змінами в групі пацієнтів з ЦД2.

У розділі 4 *«Зміни лабораторно-інструментальних показників у хворих з серцевою недостатністю в гострому та післяінфарктному періодах залежно від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу на фоні комплексної терапії з включенням еплеренона та/або емпагліфлозину»* авторкою детально проаналізовано особливості зміни обраних клінічних, лабораторних та інструментальних показників при СН з ФВ ЛШ >40%, в залежності від наявності або відсутності ЦД2 у хворих на ГІМ, на тлі однієї з обраних методик лікування. Всі дані належним чином статистично оброблені. Отримані результати дозволяють констатувати, що найкраща динаміка всіх клінічних, інструментальних та лабораторних показників спостерігається в групі ІІГ, яка на фоні протокового лікування отримувала комбінацію еплеренона та емпагліфлозину. Зокрема, в цій групі встановлено достовірні збільшення компонентів ВСР в активний період доби і в цій же клінічній групі нічні значення показників ВСР продемонстрували найкращу статистично значиму динаміку. Отже, отримані результати дозволяють констатувати ефективність призначення комбінованої схеми лікування з

додаванням еплеренона та емпагліфлозіна до стандартного протокольного лікування захворювань з метою сприятливого впливу на перебіг СН.

У 5 розділі *«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»* співставлені отримані результати з літературними даними інших досліджень, що дозволяє скласти цілісне враження про проведену роботу та дає глибоке пояснення механізмів досліджуваних процесів. Переконаливо доведена доцільність запропонованого автором лікування з включенням комбінації еплеренона та емпагліфлозіна до протокольного лікування пацієнтів із СН з ФВ ЛШ $>40\%$ у хворих на ГІМ з ЦД2, як засобу впливу на рівні BNP, Hb1Ac, роботу регуляторної ланки організму та структурно-функціональну перебудову порожнин серця.

Висновки і практичні рекомендації дисертації органічно впливають з матеріалів наукового дослідження, відображають його результати, є цілком логічними, мають вагомий науковий новизну та практичну значущість для сучасної кардіологічної і загально-медичної практики.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Представлені результати будуть сприяти вдосконаленню раннього персоналізованого прогнозу, діагностиці та ранньому медикаментозному впливу на структурно-функціональні зміни у післяінфарктному міокарді на тлі ЦД2 та без нього при розвитку СН з ФВ ЛШ $>40\%$. Обґрунтовано впровадження в клінічну практику лікарів загальної практики та лікарів-кардіологів використання АМКР – еплеренона та іНЗКТГ2 – емпагліфлозіна у схемі лікування СН з ФВ ЛШ $>40\%$ у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з ЦД2, як в гострому, так і післяінфарктному періоді. А також використання BNP, як скринінгового маркера СН з ФВ ЛШ $>40\%$ та маркера ефективності лікування даної категорії хворих.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради» (м. Полтава), КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (м. Івано-Франківськ), ТОВ «Центр профілактичної медицини» (м. Житомир), КНП «Ковельське міське територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області» (м. Ковель).

Дані напрацювання використовуються в навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини та медицини невідкладних станів (затв. 28.09.2023 р.), сімейної медицини і терапії (затв. 27.09.2023 р.), пропедевтики внутрішньої медицини (затв. 12.09.2023 р.) Полтавського державного медичного університету.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Згідно з результатами перевірки поданих автором дисертаційної роботи та публікацій антиплагіатною системою встановлено, що текст є оригінальним на 87%, при цьому не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності. Відзначено окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Співак Ю. А. є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки. Дисертація оформлена згідно з існуючими нормативними рекомендаціями. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. Проте хочу звернути увагу на певні недоліки та зауваження, виявленні мною в ході ознайомлення з роботою – інколи зустрічаються стилістичні та граматичні помилки, бажано було б детальніше описати протокольні схеми лікування, які отримували пацієнти (з описанням

титрування та досягнення цільових чи максимально переносимих доз препаратів), доцільним було б завершення розділів власних досліджень підсумком чи проміжним висновком.

Проте всі зауваження викладені в даному відгуку, не є принциповими, носять дискусійний характер та не впливають на науково-практичну цінність дисертаційної роботи.

У ході дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чим, на Вашу думку, обумовлений зв'язок нахилу турбулентності серцевого ритму та підвищення частоти серцевих скорочень?
2. Чи пов'язана позитивна динаміка структурно-функціональних показників (збільшення ФВ, зниження ІММЛШ) на тлі зниження рівня маркера BNP саме з прийомом комбінованої схеми лікування, яка включала комбінацію Епле- і Емпа-, у пацієнтів в післяінфарктним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Співак Юлії Анатоліївни на тему: «Оптимізація діагностики та лікування серцевої недостатності у хворих із гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», подана на правах рукопису, є закінченою науковою роботою в якій наведені нові науково-обґрунтовані дані, що мають актуальне теоретичне та практичне значення і сприяють вирішенню задачі сучасної кардіологічної науки, яка полягає в підвищенні ефективності діагностики та лікування серцевої недостатності на тлі гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього на підставі вивчення патогенетичних механізмів перебігу синтропії.

Представлена робота за актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, обґрунтуванням висновків і практичних рекомендацій в повній мірі відповідає вимогам до оформлення дисертації згідно Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року щодо здобуття ступеня доктора філософії та усім вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка, Співак Юлія Анатоліївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент –

завідувач відділу клінічної
фармакології та фармакогенетики неінфекційних
захворювань ДУ «Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук, професор



Юрій РУДИК

Дисертація № 137/11/013

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ВІРНО

Посвід: *ст. 119 ст. 2 стат. 6*

І. П. Р. М. С. *Т. Мельничук*

137/11/013