

## **РЕЦЕНЗІЯ**

офіційного рецензента,

доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини ФПДО

ЛНМУ імені Данила Галицького МОЗ України

**Скибчика Василя Антоновича**

на дисертаційну роботу **Чмир Наталії Василівни**

**«Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті**

**метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні**

**взаємозв'язки, оптимізація лікування»**,

представлену в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.069 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона

здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Науковий керівник:

**доктор медичних наук, професор Дутка Роман Ярославович**

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

Впродовж останніх років чітко спостерігається зростання поширеності ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД), захворювань серцево-судинної системи. Неправильний спосіб життя (гіподинамія, нераціональне харчування, стреси) та глобальне зростання поширеності ожиріння, інсулінорезистентності та ЦД 2 типу роблять актуальною проблему всебічного вивчення метаболічного синдрому (МС) - кластера факторів ризику виникнення ЦД та ішемічної хвороби (ІХС), що подвоює ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ).

У пацієнтів з ожирінням, навіть без наявності МС, виявлено високу поширеність субклінічного атеросклерозу та кальцинозу коронарних артерій, а за наявності МС - виражені мікро- та макроваскулярна дисфункція; зміни у вигляді діастолічної дисфункції лівого шлуночка та його диссинхронії, субклінічної дисфункції правого шлуночка; досліджено зростання товщини інтима-медіа сонних артерій, діаметру висхідної аорти. Досліджено, що

поширеність МС серед хворих з хронічним коронарним синдромом - 47,3%, вищий відсоток серед осіб з МС – у жінок (61,3%), в порівнянні з чоловіками, поширеність МС серед яких становить 44,8%. Досліджено, що за наявності МС у пацієнтів з ІХС була на 84% вища ймовірність ураження двох чи трьох судин, а за наявності 4 чи 5 компонентів МС ймовірність такого ураження зростала вдвічі; виявлено підвищений ризик ускладнень після стентування коронарних артерій.

Недостатньо досліджено особливості вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального спектру за наявності ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС. Існує необхідність оптимізації лікувально-діагностичної тактики пацієнтів із даною патологією. Таким чином, проведення дослідження за обраною темою є доцільним та актуальним.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації 0120U105733), співвиконавцем якої є дисертантка. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 26.09.2018р).

**Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дослідження проводилось у відповідності з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України. Робота узгоджена комісією з питань етики наукових досліджень експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

Для розв'язання дослідницьких питань, дисертанткою було сформульовано мету і відповідно до неї 5 завдань. Дисертаційна робота Чмир

Н.В. виконана із застосуванням принципів доказової медицини, виконана на сучасному рівні, базується на дослідженні згідно критеріїв включення 319 пацієнтів (I етап), які розподілено у 6 груп, перша – МС (n=82), друга – з компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС (n=39), третя – з декомпенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС (n=35), четверта – з ІХС на ґрунті МС (n=44), п'ята – з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС (n=44), шоста – з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС (n=75) і контрольною групою здорових осіб; та 51 пацієнта (II етап дослідження): дослідна група (з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на тлі МС) (n=27), яким призначали телмісартан 1 міс у складі комплексної терапії (амлодипін, розувастатин, ацетилсаліцилова кислота, метформін) та група порівняння (n=24), яка в складі вищевказаного лікування отримувала раміприл замість телмісартану; що забезпечує ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи. Серед включених у дослідження пацієнтів 30,1% (96 із 319) склали.

Достовірність результату зумовлена використанням інформативних методів дослідження, що відповідають меті та завданням дослідження: загальноклінічних, лабораторних (ліпідний спектр крові, показники вуглеводного обміну, визначення вмісту у крові кортизолу, пролактину, вТ4 та ТТГ), ЕхоКГ, статистичні (з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова, U-критерію Манн-Вітні, T-критерію Стюдента, коефіцієнта кореляції Пірсона, методу логістичної регресії) з використанням програм Microsoft Office Excel 2013 та «Statistica 10.0» та програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі з'ясовано патогенетичні і клінічні взаємозв'язки між МС, ІХС та ЦД 2 типу та запропоновано маркери синтропічної патології: показники вуглеводного обміну (індекс НОМА-ІR, вміст у крові глюкози та інсуліну, HbA1c) та ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА); показники кортизолу, пролактину, вТ4 та ТТГ. Авторкою доповнено наукові дані щодо клінічних проявів МС.

Відмічено прогресування обмінних порушень за наявності ІХС та ЦД на тлі МС. Уперше з'ясовано, що за умов декомпенсації ЦД 2 типу глибші порушення ліпідного обміну, достовірно вищі значення кортизолу, а у жінок – пролактину, що вказує на кращі компенсаторні можливості щодо відновлення порушень метаболізму в осіб жіночої статі. У дисертаційній роботі доповнено наукові дані щодо ефективності терапії телмісартаном у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС.

Встановлено (за результатами логістичної регресії), що такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію щодо виникнення ІХС, тоді як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbA1c мають провокуючу дію.

### **Теоретичне значення отриманих результатів.**

Авторкою науково обґрунтовано, що ІХС та ЦД 2 типу на тлі МС слід розглядати як синтропічну патологію, в основі якої лежать спільні патогенетичні механізми, на основі вивчення особливостей клінічних проявів у даних пацієнтів, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вмісту у крові кортизолу, пролактину, ТТГ, вТ4 та змін ЕхоОКГ показників. Результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

### **Практична значимість отриманих результатів**

Визначальне практичне значення має розрахунок індивідуального ризику виникнення ІХС у хворих з МС, згідно прогностичної моделі вірогідності, за методом логістичної регресії, який легко впровадити в практичну медицину. Автором дисертації запропоновано в складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС застосовувати блокатор рецепторів ангіотензину 2 телмісартан. Таке лікування сприяє покращенню функціонального стану щитоподібної залози, усуненню порушень метаболізму, зменшенню проявів атерогенезу та інсулінорезистентності.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового

лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та (а також і у практичну роботу КНП «Мостиська міська лікарня», КНП «Городоцька центральна лікарня», та ЗМКП м. Львова), що підтверджено підготовкою 12 актів впровадження.

### **Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.**

Дисертація Чмир Наталії Василівни викладена державною мовою на 285 сторінках друкованого тексту(основний текст - 160 сторінок, ілюстрований 49 таблицями та 17 рисунками), за структурою та стилем виконана відповідно до вимог щодо оформлення дисертації МОН України. Дисертація містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (що налічує 242 посилання) і додатки.

**Анотація** (українською та англійською мовами) включає мету і завдання дослідження, дизайн, методи дослідження, висновки, наукову новизну та практичне значення результатів роботи, їх впровадження у практику, ключові слова.

**Вступ** написаний лаконічно, інформативно, включає актуальність теми дослідження, мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення, впровадження в практику результатів дослідження, дані про особистий внесок та апробацію результатів дисертації, кількість друкованих праць і описано структуру та обсяг дисертації.

**У розділі 1** знайшли відображення літературні дані про сучасні погляди на перебіг ІХС та ЦД 2 типу в осіб з МС Всебічно описано поширеність ІХС, ЦД 2 типу, МС, серцево-судинний ризик та смертність. Детально описано особливості перебігу ІХС у пацієнтів з МС, а також ураження серцево-судинної системи за наявності ЦД 2 типу. Висвітлено роль кортизолу, пролактину, ТТГ та вТ4 в патогенезі МС. Детально обґрунтовано доцільність застосування телмісартану з огляду на його дію на різні ланки патогенезу у пацієнтів з ІХС та

ЦД 2 типу на ґрунті МС. Розділ викладений в на 32 сторінках, містить 242 сучасні літературні джерела.

**Розділ 2** «*Матеріал та методи досліджень*» (18 стор.) має 6 підрозділів, 2 рисунки, 6 таблиць та 7 розрахункових формул. Розділ є досить змістовним. Дисертанткою описано клінічну характеристику обстежених хворих, чітко зображено дизайн дослідження, критерії включення та виключення. Розділ містить детальний опис методик дослідження. Обґрунтовано використання вищевказаних статистичних методів дослідження, зокрема покроково описано метод логістичної регресії.

Результати власних досліджень авторкою описані у 3,4,5 розділах.

**Зауваження та побажання:**

1. Бажано було б більш чітко вказати групу пацієнтів, які не були включені в дослідження (приміром у пацієнтів з ІХС - наявність перенесеного інфаркту міокарда, проведеного стентування або пацієнти, які мали порушений обмін сечової кислоти).

2. Опис клінічної характеристики ЦД 2 типу мав би бути більш поглиблений (невідома тривалість, чи вперше виявлений, попередній прийом ліків, ускладнення – стадія хронічної хвороби нирок залежно від величини швидкості клубочкової фільтрації).

**Розділ 3** «*Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з МС, ІХС на ґрунті МС та ЦД 2 типу на ґрунті МС*» складається з трьох підрозділів, містить 29 таблиць. У цьому розділі дисертаційної роботи детально проаналізовано особливості вищевказаних показників: в осіб з МС (перший підрозділ), у хворих з ІХС на ґрунті МС (другий підрозділ) та у хворих з ЦД 2 типу на ґрунті МС (третій підрозділ).

*Перший підрозділ третього розділу* присвячений дослідженню групи МС (у порівнянні з групою контролю). Авторкою доповнено наукові дані про особливості МС: поряд із змінами антропометричних показників (маси тіла, ІМТ, ОТ) та підвищення показників АТ, що відповідали АГ I ступеня, достовірно вищими щодо групи контролю виявлено: рівень глюкози крові

натще, HbA<sub>1c</sub>, індекс НОМА-IR та вміст інсуліну в крові; збільшення рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ та КА; вказані зміни супроводжувались наявністю ЕХОКГ змін (збільшення ТМШП і розміру ЛП). Поряд із даними змінами спостерігались гормональні зміни: у жінок (на відміну від чоловіків) - підвищення ТТГ; пролактин - достовірно підвищений лише у жінок (і в межах референтних значень). Досліджено підвищення рівня кортизолу (і у жінок, і у чоловіків). Рівень вТ4 (як у чоловіків, так і в жінок) були на рівні групи здорових осіб.

У хворих з ІХС на ґрунті МС (другий підрозділ), яких порівнювали з групами МС та групою контролю, авторкою виявлено: достовірно вищі показники АТ, достовірно значнішу ІР (за рівнем індексу НОМА), глибші ліпідні порушення (підвищені, поряд із ТГ та ХС ЛПДНЩ, ЗХС та ХС ЛПНЩ, а також зменшені - ХС ЛПВЩ); виразніші зміни ЕХОКГ (не лише збільшення ТМШП і ЛП, але і ТЗС ЛШ та КДР ЛШ); досліджено також гормональні зміни: ТТГ, що підвищений щодо контролю у жінок групи МС (на відміну від чоловіків, де ТТГ на рівні контролю), у групі ІХС – підвищений у жінок (щодо МС) та підвищений у чоловіків (щодо МС, де - в нормі); кортизол підвищений тільки в чоловіків (щодо здорових осіб і МС); рівень пролактину та вТ4 – на рівні групи контролю.

*Третій підрозділ 3 розділу* присвячений особливостям вищевказаних показників у групах ЦД 2 типу на ґрунті МС (залежно від компенсації ЦД). Досліджено, що зміни антропометричних параметрів, підвищені САТ і ДАТ а також ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ, зберігаються, незалежно від компенсації ЦД. Однак, показники вуглеводного обміну, гормонів та ЕХОКГ мають особливості, залежно від компенсації ЦД. Досліджено, що у групі компенсованого ЦД 2 типу на ґрунті МС спостерігається достовірне підвищення щодо контролю - ТТГ та у межах норми – кортизол, в той час як декомпенсований ЦД 2 типу – зростанням кортизолу і ТТГ – на рівні контрольної групи. Рівень пролактину, не залежав від ступеня компенсації ЦД, був достовірно підвищений щодо контролю – лише у жінок.

**Розділ 4** «Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС»

включає у своєму складі три підрозділи, ілюстрований 10 таблицями та 4 рисунками.

*У першому підрозділі* досліджено особливості показників у пацієнтів з вищевказаною патологією, в залежності від компенсації ЦД 2 типу. Залежно від компенсації ЦД виявлено зміни ліпідного та вуглеводного спектру. Значення ХС ЛПВЩ були достовірно знижені, незалежно від компенсації. Дисертанткою з'ясовано, що достовірне зростання щодо контрольної групи ТТГ (з перебуванням на рівні контрольної групи - кортизолу і пролактину) є при ІХС та компенсованому ЦД 2 типу на ґрунті МС, а збільшення кортизолу, пролактину (у жінок) і нормальний ТТГ – при ІХС та декомпенсованому ЦД 2 типу на ґрунті МС; вТ4 - в нормі.

*У другому підрозділі* підсумовано усі розділи власних досліджень; проведене порівняння усіх досліджуваних груп між собою в залежності від наявності чи відсутності ІХС чи/та ЦД 2 типу та щодо групи здорових осіб. У повному об'ємі усі результати подано у підсумковій таблиці.

*У третьому підрозділі* досліджено визначення вірогідності розвитку ІХС у пацієнтів з МС. Авторка розробила прогностичну модель для її використання в практичній медицині: спочатку відібрано 15 факторів, потім покроково включено лише достовірні ознаки, в результаті виокремлено 10 факторів, які мають вплив на розвиток ІХС. За допомогою цього методу авторці вдалось встановити залежність ІХС від значень декількох інших ознак і робити персоналізований прогноз вірогідності розвитку ІХС, залежно від індивідуальних значень ознак, які були включені у модель.

**У розділі 5** «Застосування телмісартану в складі в складі комплексного лікування пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС: особливості клінічних проявів, зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, характер гормонального статусу» включено 5 підрозділів, що ілюстровані 4 таблицями та 11 рисунками. Обґрунтовано призначення телмісартану в ролі патогенетичної терапії ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС.

На основі дослідження динаміки АТ до і через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану, поряд із застосуванням комплексної терапії в



порівнянні з показниками групи, де в складі комплексної терапії пацієнтам призначали замість телмісартану - раміприл; динаміки параметрів вуглеводного, ліпідного спектру та гормональних показників, виявлено: відчутніше стихання клінічних проявів досліджуваної патології (зокрема ефективніший контроль АТ), достовірне зниження рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА-IR, зменшення вмісту у крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ при застосуванні телмісартану (у складі стандартної терапії) у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС у порівнянні з пацієнтами, що отримували загальноприйняте лікування (в складі якого замість телмісартану був раміприл). З'ясовано достовірне зростання (але в межах референтних значень) вмісту у крові пролактину (у жінок і у чоловіків) і вТ4 та зниження до значень контрольної групи рівня ТТГ (в межах референтних значень).

*Розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень»* викладений на 25 сторінках та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У даному розділі авторка підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє їх із даними літератури, обґрунтовує важливість проведених наукових досліджень та подальшу їх перспективу.

Сформульовані авторкою дисертаційної роботи висновки є інформативними і виваженими, відповідають завданням дослідження відповідно до поставленої мети, що дозволяє вважати їх обґрунтованими та достовірними.

*Зауваження та побажання:*

Висновки надто деталізують отримані результати дослідження, бажано було б зменшити їх в об'ємі.

*Практичні рекомендації* відображають основні результати, можуть бути впроваджені в практику охорони здоров'я: застосування прогностичної моделі у пацієнтів з МС для визначення вірогідності розвитку ІХС; визначення параметрів ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну, рівнів пролактину, кортизолу, ТТГ, вТ4, показників структурно-функціонального стану міокарда –

з метою оптимізації діагностично-лікувальної тактики, застосування телмісартану у складі комплексної терапії ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС, що має патогенетичний вплив на дану синтропічну патологію.

*Список використаних джерел* відповідає сучасним вимогам, містить 242 літературні посилання (переважно англومовні), абсолютна більшість яких опублікована впродовж останніх п'яти років.

*Додатки* містять представлені опубліковані наукові праці за темою роботи та 12 актів впровадження.

*Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.*

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні, але має певні недоліки. У роботі зустрічаються технічні помилки комп'ютерного набору тексту, граматичні та стилістичні помилки. Проте усі вказані зауваження не стосуються змісту роботи та наукових положень, що виносяться на захист. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Як можна пояснити зростання у ваших досліджуваних пацієнтів рівня тиреотропного гормону (маніфестації субклінічного гіпотиреозу)? Чи зустрічали Ви такі дані в роботах інших дослідників?
2. Якими були критерії залучення хворих у Ваше дослідження? Як формулювались критерії виключення пацієнтів із дослідження?
3. Чому Ви не включали у свою роботу про-/протизапальні маркери та біомаркери (лептин, грелін, адипонектин), що найчастіше використовуються для діагностики та дослідження МС.

**Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій.**

За матеріалами дисертації опубліковано 17 друкованих праць, з них: 10 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, внесеному до наукометричної бази даних Scopus, 5 тез у матеріалах конференцій, 1 патент України. У наукових працях, опублікованих у

співавторстві, участь Чмир Н.В. полягає у проведенні літературного пошуку, реалізації завдань та дизайну наукового дослідження, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків.

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

Особистий внесок дисертантки у виконання дисертаційної роботи полягає в самостійному проведенні аналізу сучасних літературних джерел (переважно англійських, зокрема внесених до Scopus), набором достатньої кількості клінічного матеріалу, статистичному аналізі, написанні статей і тез за темою дисертації, написанні усіх розділів дисертаційної роботи, забезпеченні впровадження отриманих результатів у лікарську практику та навчальний процес (за даними 12 актів впровадження). Дисертантка спільно з науковим керівником визначили основні напрямки, мету, завдання і дизайн дослідження, сформулювали висновки і практичні рекомендації та опублікували друковані праці.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Рукопис дисертаційної роботи Чмир Наталії Василівни на тему «Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування» перевірено на плагіат первинною експертизою, наданою Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького МОЗ України. Встановлено, що рівень оригінальності даного дослідження становить 95 %.

При вивченні дисертації, ознак академічного плагіату, фальсифікації, та інших порушень академічної доброчесності не виявлено.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії**

Вивчення дисертаційної роботи Чмир Наталії Василівни «Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування» дає змогу її вважати завершеною науковою працею, яка містить ґрунтовні

положення наукової новизни та положення практичної значимості, а отримані результати та сформульовані висновки чітко відповідають поставленим завданням дисертації відповідно до поставленої мети наукового дослідження.

Дисертаційна робота оформлена згідно вимогами до оформлення дисертації. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним і практичним значенням, обґрунтованим описом результатів та висновків, їх достовірністю та достатньою кількістю публікацій дисертаційна робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина.

**Офіційний рецензент**

**Професор кафедри сімейної медицини  
ФПДО Львівського національного  
медичного університету імені Данила  
Галицького, д. мед. н., професор**

 Скибчик В.А.

*Підпис д.мед.н, проф. В. Скибчика засвідчую:*

**Вчений секретар Львівського національного  
медичного університету Данила Галицького**



 Ягело С.П.