

ВІДГУК

офіційної опонентки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, докторки медичних наук, професорки Сміян Світлани Іванівни на дисертаційну роботу Кобак Любові Орестівни *«Коморбідні ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак: характер і частота; виявлення та характеристика синтропічних варіантів; діагностична цінність їх маркерів; прогноз ймовірності виникнення»*, подану в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.090 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, створену наказом № 3489-з від 17.11.2023 року для захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Прогноз при системному червоному вовчаку (СЧВ) на сьогодні покращився завдяки кращому моніторингу та використанню імунобіологічної терапії, але серцево-судинні захворювання (ССЗ) все ще залишаються важливою клінічною проблемою, оскільки ризик ССЗ при СЧВ значно вищий, ніж у популяції. Окрім атеросклерозу, як основної причини ССЗ при СЧВ, існують також інші механізми, що не виключають один одного, і найважливішим з них є антифосфоліпідні антитіла (aPL), що призводять до синдрому антифосфоліпідних антитіл з артеріальним і венозним тромбозом. aPL можуть спричинити пряму прозапальну та протромботичну дію на ендотеліальні та інші клітини, а також перешкоджати згортанню крові, наприклад, шляхом інгібування анексіну А5 від його антитромботичної та захисної дії. Антитіла проти фосфорилхоліну (анти-ФХ) та інші невеликі епітопи, пов'язані з ліпідами, які іноді називають природними антитілами, негативно пов'язані з ССЗ та атеросклерозом при СЧВ. У сукупності комбінація традиційних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, і нетрадиційних факторів, особливо наявність aPL, запалення та низький рівень анти-РС, причетна до підвищеного СС ризику (Frostegård J.et. al., 2023).

У 2023 році був опублікований огляд літератури (Nor MA, Ogedegbe OJ, Barbarawi A, Ali AI, Sheikh IM, Yussuf FM, Adam SM, Hassan OA, Tabowei G, Jimoh A, Mejulu EO, Cheema AY. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Cureus. 2023 May), присвячений ССЗ при СЧВ. Автори підкреслили, що з 1159 знайдених статей було обрано вісім для остаточного розгляду, з них два описові огляди, два систематичні огляди та чотири обсерваційні дослідження. У цьому систематичному огляді було доведено, що СЧВ має тісний зв'язок з різними ССЗ, включаючи рідкісні, які майже не обговорюються в літературі, такі як васкуліт і розшарування аорти. Усі вісім фінальних робіт вказали на зв'язок між СЧВ та серцево-судинними захворюваннями на основі систематичного аналізу цих статей, який показав, що останні дослідження підтверджують вищий ризик оклюзійного захворювання периферичних артерій, ІМ, перикардиту, міокардиту та інших серцево-судинних розладів в осіб даної когорти. Автори формулюють заключення, що асоціації між СЧВ і ССЗ можуть мати певні сірі зони, оскільки характеристики пацієнта та супутні захворювання часто впливають на ступінь захворювання та довгостроковий прогноз та обґрунтовують доцільність більш масштабних досліджень для подальшого вивчення цього зв'язку та аналізу етіопатогенезу, задіяного з метою покращення результатів лікування пацієнтів. Саме такі «сірі зони» розглядаються в поданій на опоненцію науковій праці, що робить актуальність теми дисертації Кобак Любові Орестівни «Коморбідні ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак: характер і частота; виявлення та характеристика синтропічних варіантів; діагностична цінність їх маркерів; прогноз ймовірності виникнення» беззаперечною.

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

Дисертаційне дослідження виконано на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри, співвиконавицею якої є дисертантка. Тематика науково-дослідної роботи: «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502) і «Моно- та коморбідні

ураження внутрішніх органів: чинники ризику; етіологія; патогенез; діагностика; клінічні особливості перебігу; лікування; профілактика» (№ державної реєстрації: 0122u000169).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації; їх достовірність

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні та є актуальним завершеним науковим дослідженням. Кобак Л. О. використані сучасні методи дослідження, набрано та опрацьовано достатню кількість фактичного матеріалу, статистична обробка якого дозволила досягти мети, згідно з поставленими завданнями, дійти обґрунтованих висновків і розробити практичні рекомендації.

Авторка у рандомізованій спосіб залучила в дослідження 125 хворих на СЧВ з наявністю ураження органів системи кровообігу (ОСК), які були пацієнтами Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Всі особи, що брали участь у дослідженні були включеними в дослідження із дотриманням вимог Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину лише після підписання їхньої добровільної згоди на участь у дослідженні. Дотримання біоетичних принципів підтверджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

У дисертаційній роботі використовувався статистичний аналіз якісних показників на основі таблиць спряженості. Вивчаючи особливості клінічних і лабораторних маркерів синтропічних коморбідних уражень ОСК у хворих на СЧВ за допомогою коефіцієнта асоціації Дж. Юла та коефіцієнта контингенції дисертантка досліджувала наявність стохастичного зв'язку між маркерами, що вивчалися та синтропічними коморбідними ураженнями ОСК. Для виявлення достовірної різниці між частотою випадків ознак у кожній із груп застосовано точний критерій Р. Фішера.

Для з'ясування діагностичної цінності виявлених клінічних і лабораторних маркерів синтропічних коморбідних уражень ОСК у хворих на СЧВ використані

показники чутливості, специфічності й точності. Окрім цього, Кобак Л. О. визначено ймовірність виникнення цих уражень у хворих на СЧВ із встановленням абсолютного ризику виникнення, що важливою, якщо витрати на подальші дослідження (фінансові, часу, дискомфорт чи тривога для пацієнтів) або ризику у разі проведення подальшого лікування є високими.

Перевірка первинної документації встановила повну відповідність та достовірність матеріалів, використаних здобувачкою у дисертаційній роботі. Первинна експертиза на наявність плагіату виявила, що дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить ознак плагіату.

4. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Отримані результати дисертаційної роботи визначають унікальність внеску авторки у розвиток ревматології, зокрема СЧВ, оскільки характеризуються оригінальним комплексним та новаторським підходом до вирішення мети.

Авторкою та її керівником вперше сформульоване поняття синтропічних коморбідних уражень ОСК при СЧВ, які зустрічаються у 94,40 % хворих.

Робота інтегрує нові дані, на підставі яких констатовані концепції залежності синтропічних коморбідних уражень ОСК у хворих на СЧВ від статі, віку, тривалості та перебігу недуги та окреслені нові можливості інтерпретації діагностично цінних клінічних й лабораторних маркерів в цьому контексті.

Уперше запропоновано новий алгоритм ймовірності виникнення синтропічних уражень ОСК у хворих на СЧВ, завдяки застосуванню прогностичного значення діагностично цінних окремих клінічних і лабораторних маркерів та констеляцій маркерів в 10 клінічних ситуаціях.

5. Практичне значення отриманих результатів

Дисертанткою обґрунтована додаткова необхідність детальної інтерпретації клінічно-лабораторних досліджень з метою виявлення синтропічних коморбідних уражень ОСК, визначені прогностичні фактори їх виникнення в 10 клінічних ситуаціях.

Результати наукових досліджень впроваджено у діагностичну роботу та навчальний процес підготовки студентів кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та

кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету, а також у діагностично-лікувальний процес консультативної поліклініки, ревматологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», кардіологічного відділу Клініки терапії Військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України. За результатами дослідження оформлено 11 актів впровадження.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій

За темою дисертації опубліковано 21 працю, із яких 7 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті у зарубіжних періодичних виданнях (одна з них – у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 12 публікацій представлені у матеріалах і збірниках міжнародних науково-практичних конференцій, на яких обговорювались основні положення дисертаційної роботи.

7. Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота Кобак Л. О. на здобуття доктора філософії написана українською мовою за традиційною схемою та містить анотації українською та англійською мовами, список публікацій за темою дисертації, вступ, огляд літератури, загальну клінічну характеристику хворих, опис методологічних принципів і методів досліджень, чотири розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (174 найменування, із яких 23 кирилицею, 151 – латиницею) та п'ять додатків. Матеріал дисертації викладений на 226 сторінках. Робота ілюстрована 35 таблицями і 10 рисунками.

В анотації українською та англійською мовами на 15 сторінках тексту авторка стисло виклала основні наукові положення та результати досліджень дисертаційної роботи.

У ***вступі*** розкрито актуальність теми, сформульовано мету й завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дисертаційного дослідження, наведено новизну і практичне значення отриманих результатів, інформацію про особистий

внесок здобувачки, результати апробації та публікації за темою дисертації, а також її обсяг і структуру.

Розділ перший «Сучасне розуміння проблеми ураження органів системи кровообігу, як одного з поліорганних, у хворих на системний червоний вовчак: етіологія; патогенез; клінічні прояви; діагностика (огляд літератури)» викладений на 20 сторінках і містить 3 структурні підрозділи. Проведений глибокий аналіз сучасної літератури відповідає темі дослідження та, на мою думку, підкреслює існуючий науковий інтерес до аспектів стратифікації факторів неблагоприємного прогнозу при СЧВ.

Здобувачка вирізняє ті питання, що залишились невирішеними і, отже, визначає своє місце у розв'язанні завдання. Розділ завершується резюме щодо проблем введення пацієнтів з СЧВ та подальших перспектив дослідження.

Розділ другий висвітлює інформація про загальну клінічну характеристику хворих та дизайн дослідження, де ретельно описано методологічний принцип і використані методи й методики дослідження, статистичні методи обробки матеріалу. Зауважень до розділу немає.

Розділ третій «Характер і частота коморбідних уражень органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак» є результатом вирішення першого завдання, містить інформацію про характер і частоту коморбідних уражень ОСК у хворих на СЧВ, на підставі чого сформульовано перший висновок.

В розділі четвертому (три підрозділи) «Виявлення та характеристика синтропічних варіантів уражень органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак» подані дані щодо вирішення другого і третього завдань. Авторкою виділено синтропічні коморбідні ураження ОСК у хворих на СЧВ та надано їм повну характеристику. Результати даного розділу внесено в якості основних положень дисертаційної роботи у другий і третій висновки.

Розділ п'ятий (два підрозділи) «Діагностична цінність маркерів синтропічних коморбідних уражень органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак» вирішує четверте завдання наукової роботи і демонструє інтерпретацію діагностичних маркерів клінічних показників за

чутливістю, специфічністю, точністю, що дозволило авторці відокремити діагностично цінні чинники та обґрунтувати четвертий і п'ятий висновки.

У шостому розділі (два підрозділи) «Прогноз ймовірності виникнення синтропічних коморбідних уражень органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак», дисертантка подала результати дослідження щодо застосування діагностично вагомих клініко-лабораторних маркерів синтропічних коморбідних уражень ОСК.

За допомогою ґрунтовних статистичних розрахунків були констатовані достовірні клінічні, лабораторні маркери чи їхні поєднання, що увійшли в алгоритм визначення ймовірності виникнення синтропічних коморбідних уражень ОСК у хворих на СЧВ. Даним розділом вирішено п'яте завдання дисертаційної роботи, а стислі вагомі результати слугували підставою для створення шостого і сьомого висновків.

У останньому розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» міститься узагальнена деталізація та обговорення основних положень дисертаційної роботи, наукової новизни і отриманих результатів, що викладено на 11 сторінках дисертаційної роботи.

Висновки та практичні рекомендації містять важливі наукові і практичні висліди, які сприяли вирішенню завдань дослідження. У висновках наголошено на виявлених закономірностях, новизні та обґрунтуванні достовірності. Сформульовані рекомендації щодо практичного використання результатів, які характеризуються вагомою цінністю.

Робота завершується **списком використаної літератури**, більшість якої є сучасною, що підкреслює актуальність проблеми, що вивчалася. **Додатки** містять таблиці, перелік наукових праць здобувачки, скан-копії актів упроваджень результатів дисертаційного дослідження у навчальний процес кафедр державних закладів вищої освіти України та практичну охорону здоров'я.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При перевірці тексту дисертаційної роботи програмним забезпеченням загальна унікальність (оригінальність) авторських даних у представленій роботі становить 96,625 %, що відповідає допороговим значенням

подібності символів, слів, словосполучень, речень та свідчить про оригінальність академічного тексту. Порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) при детальному розгляді дисертаційної роботи не виявлено.

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні та заслуговує на позитивну оцінку. При ознайомленні з дисертаційною роботою принципових зауважень до її оформлення та змісту не виникло. До несуттєвих зауважень можна віднести наявність поодиноких лексичних та стилістичних помилок, які не впливають на загальне позитивне сприйняття дисертації. Наприклад в перекладі англійською мовою анотації подано «rain in the joint», хоча в англійській медичній літературі використовується термін «joint pain». На мою думку в меті дослідження не варто використовувати скорочення. Авторка ламає стереотипи та називає синдром Рейно, додаючи до прізвища автора, який його описав, ініціали, хоча в класифікації за МКХ він так не називається. Також слід зауважити, що в тексті зустрічаються повтор даних з таблиць (наприклад, таблиця 4.1), а список використаних джерел містить роботи з глибиною пошуку більше 10 років (6, 35, 38, 39, 41, 42, 49, 51, 52, 56, 58, 60, 62, 65, 66, 73, 85, 95-98, 102, 103), що з іншого боку може підкреслювати актуальність даної роботи і малочисельність сучасної наукової літератури з даного питання. Вказані недоліки не знижують наукову вагомість та практичну значущість роботи.

В процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Чому Вами для дослідження обрані саме ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак?
2. Відомо, що ураження нервової системи досить часто зустрічаються у даної когорти пацієнтів. Чим Ви можете пояснити наявність лише погіршення пам'яті у пацієнтів, що взяли участь у Вашому дослідженні?



Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація здобувачки Кобак Любові Орестівни «Коморбідні ураження органів системи кровообігу у хворих на системний червоний вовчак: характер і частота; виявлення та характеристика синтропічних варіантів; діагностична цінність їх маркерів; прогноз ймовірності виникнення», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина», та наукові публікації, в яких висвітлені результати дисертації, мають важливе значення для сучасної науки.

Дисертація є завершеним актуальним, самостійним виконаним науковим дослідженням, що висвітлює нові обґрунтовані результати. Актуальність, методичний рівень виконання, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень і висновків, їхня достовірність та повнота викладу у публікаціях повністю відповідають вимогам «Порядку присудження доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р.), а її виконавиця Кобак Любов Орестівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина».

Офіційна опонентка:

завідувачка кафедри
внутрішньої медицини № 2
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
заслужена діячка науки і техніки України,
докторка медичних наук, професорка

Особистий підпис 
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

Світлана СМІЯН