

ВІДГУК
офіційного опонента,
завідувачки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету МОЗ України,
доктора медичних наук, професорки
ІЛАЩУК ТЕТЯНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ
на дисертаційну роботу
ВОЛИНСЬКОГО ДЕНИСА АНДРІЙОВИЧА
на тему: «Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на
стабільну ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда із
супутньою артеріальною гіпертензією»,
представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 20.601.043
Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ
України, що утворена наказом МОН № 250-д від 01.03.2023 для розгляду та
проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора
філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я»,
за спеціальністю 222 – «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми.

Хвороби системи кровообігу у розвинених країнах світу за показниками медико-соціального навантаження вийшли на перше місце. Україна є одним із лідерів по смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) серед країн Європи. Ця проблема є однією з провідних в цілому в медичній галузі та зумовила спрямування значних зусиль медиків-науковців, фінансових ресурсів всіх держав на її вивчення, профілактику та лікування. Домінуючими серед хвороб серцево-судинної системи є ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ) та різні ускладнення від них. Поєднання вказаних патологій – сучасна медична та соціально-економічна проблема для нашої держави, яка потребує інтенсивного контролю та пошуку нових шляхів її вирішення.

Значні успіхи в розробці нових технологій лікування зазначених недуг, створення для цього численних лікарських засобів призвели до скорочення

тривалості стаціонарних етапів лікування, покращення ближніх і віддалених результатів терапії, якості життя пацієнтів. Однак це ще є недостатнім, оскільки ущерб від цих хвороб для світової популяції залишається дуже значним. Зростаючі темпи життя та відхилення в руховому і харчовому режимі сучасної людини, негативний екологічний вплив на стан здоров'я людської популяції глобального характеру, все ще поширені шкідливі звички сприятимуть подальшій поширеності серцево-судинних захворювань, зміні патоморфозу при їх тривалому перебізі.

Окрім того, слід виокремити групу пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із встановленням коронарного стента в інфаркт-залежну артерію. Незважаючи на успішну реваскуляризацію коронарної артерії після перенесеного інфаркту міокарда, пацієнтів продовжує турбувати зниження якості повсякденного життя, яке обумовлене ангінальними нападами, що повторюються та зниженою толерантністю до фізичних навантажень. Супутня АГ лише погіршує дану ситуацію.

Проведено ряд великих досліджень, в яких автори намагаються дати відповідь на запитання, чому після повного відновлення кровопостачання ураженого міокарда у пацієнтів на фоні підвищеного АТ зберігається ціла низка негативних симптомів, навіть на фоні повноцінного медикаментозного лікування. Застосування цитопротекторів, зокрема мельдонію та фолієвої кислоти, у якості допоміжних фармакотерапевтичних середників в вказаній групі пацієнтів може сприяти покращенню процесів мікроциркуляцій в зоні ураженої тканини серця з покращенням насичення окремих кардіоміоцитів енергією та киснем.

З огляду на це дисертаційне дослідження Волинського Д.А., яке спрямоване на підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ завдяки додатковому введенню в традиційну схему терапії фолієвої кислоти та мельдонію, є актуальним та своєчасним.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Викладені в роботі наукові положення, висновки і практичні рекомендації чітко сформульовані, базуються на статистично достовірних даних, містять вперше встановлені та вдосконалені, уточнені важливі наукові узагальнення, логічно підсумовують проведені дослідження.

Використані стандартні терапевтичні підходи, які співставлені за результатами згідно клінічної стратифікації хворих й проаналізовані з обґрунтуванням диференційованих підходів з включенням принципів доказової медицини.

Застосовані в дисертації методи дослідження: загальноклінічні (анамнез захворювання, скарги, об'єктивне обстеження), шкала Борга, опитувальника якості життя SAQ, MacNEW, SF-36, лабораторні (ліпідограма, креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, електроліти); інструментальні (ЕКГ, Ехо-КГ), тест шестихвилинної ходьби, імуноферментний аналіз (концентрація в сироватці крові ST2, малонового діальдегіду); статистичні методи, в повному обсязі об'єктивні, високоінформативні та адекватні до поставлених завдань.

Наукові результати дослідження висвітлені у 10 наукових працях, у тому числі: 2 статті у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 стаття у в іноземному періодичному виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science (Acta Balneologica), 1 стаття в іноземному журналі (EUREKA: Health Sciences), 1 стаття в українському періодичному виданні, 5 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи на тему «Розробка алгоритмів відновного лікування кардіоваскулярних захворювань за умов коморбідності». Державний реєстраційний номер 0120U002106. Здобувач є одним із співвиконавців цієї роботи.

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

У роботі дисертантом доповнено дані щодо клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом поєднаним з АГ. Виявлено, що даному контингенту хворих властиво зростання частоти та інтенсивності стенокардитичних нападів, зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення кількості порушень ритму та провідності, а також зростання функціонального класу стабільної ІХС. Окрім того, дисертантом доведено, що підвищення рівнів малонового діальдегіду та ST2 є предикторами несприятливого перебігу хронічного коронарного синдрому, поєданого з АГ та змін функціональних характеристик лівого шлуночка серця, виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями малонового альдегіду та загального холестерину, а також між малоновим альдегідом та ліпопротеїдами низької густини, констатовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 та індексом маси міокарда лівого шлуночка.

Відмічається, що показники якості життя хворих на хронічний коронарний синдром безпосередньо залежать від наявності супутньої АГ. Також відзначено, що у пацієнтів на стабільну ІХС із супутньою АГ найбільш значимими змінами у якості життя були зниження фізичного функціонування, зростання кількості приступів стенокардії та зниження загального стану здоров'я.

Дисертантом доведено можливість покращення клінічного перебігу, функціональних характеристик серцево-судинної системи, показників ліпідного спектру крові та маркеру ремоделювання серця sST2 шляхом застосування у лікуванні фолієвої кислоти та мельдонію. Встановлено нові фармакодинамічні ефекти мельдонію і фолієвої кислоти у хворих на стабільну ІХС в залежності від наявності АГ.

Усе вищеперераховане вказує на безумовну наукову новизну представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.

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

Основні положення дисертації отримані завдяки чітко сформованим етапам виконання роботи та визначеної відповідно до завдань достатньої кількості пацієнтів, яким було проведено діагностично-лікувальний комплекс заходів. Обстежено 140 пацієнтів із СІХС ФК II-III, які перенесли гострий інфаркт міокарда не раніше 12 місяців до моменту включення в дослідження, і з приводу якого їм було проведене ЧКВ із балонною ангіопластиком та стентуванням інфаркт-залежної судини в гострий період. Серед них 80 – із супутньою АГ III стадії та 60 – без супутньої АГ.

Принцип формування груп дослідження дозволив встановити переваги запропонованих рекомендацій на основі аналізу клінічних та лабораторних показників.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що отримані автором, ґрунтуються на результатах статистичної обробки та забезпечують високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості висновків та практичних рекомендацій.

Комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол №130/22 від 23.11.22 р.) засвідчено, що проведені дослідження не суперечать основним міжнародним біоетичним та правовим нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та відповідних Законів України.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Для вирішення поставлених у роботі завдань, дисертантом вибрано сучасні та адекватні високоінформативні клінічні, клініко-лабораторні,

інструментальні, статистичні методи дослідження, а також анкетування із застосування спеціалізованих опитувальників.

Тому вважаю, що успішне вирішення всіх запланованих наукових завдань роботи – це послідовна реалізація комплексу методологічних підходів через чітко визначені об'єкт та предмет дослідження, високу інформативність використаних методів дослідження, взаємопов'язаних мети та завдань, та відповідності до них - отримані висновки та практичні рекомендації.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Встановлені здобувачем наукові положення мають важливе значення для кардіології, зокрема, напрямку підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня малонового діальдегіду і ST2 та якості життя і розробки, на цій основі, схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

Дисертантом розроблено комплексний підхід до оцінки перебігу стабільної ІХС на фоні супутньої АГ, запропоновано новий підхід до визначення контингенту хворих із високим ризиком несприятливого перебігу поєднаної патології, шляхом оцінки клініко-функціональних змін серцево-судинної системи, рівнів ST2 та малонового діальдегіду у сироватці крові таких пацієнтів.

Окрім того, на основі встановлення нових фармакологічних ефектів фолієвої кислоти та мельдонію було розроблено схему їхнього диференційованого застосування у хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота написана гарною українською мовою, на 231 сторінці машинописного тексту (122 сторінки основного тексту), ілюстрована 45 таблицями, 20 рисунками. Дисертація побудована за класичною схемою: складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і

методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 226 джерел, із них 40 кирилицею та 186 – латиною, а також додатків.

У всій роботі прослідковується логічне викладення матеріалів дослідження, що вказує на здатність дисертанта до системного аналізу.

У вступі автором послідовно і логічно, обґрунтовано актуальність вибраної теми, чітко і конкретно сформульовано мету і завдання дослідження, показано новизну та практичну значимість та впровадження результатів дослідження в практику.

У першому розділі, присвяченому огляду літератури, автор акцентує увагу на наявності невирішеної проблеми стосовно покращення якості життя пацієнтів на стабільну форму ІХС із супутньою АГ серед хворих, які перенесли інфаркт міокарда із подальшим стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії. Дисертант демонструє перспективність застосування цитопротекторів, зокрема фолієвої кислоти та мельдонію, як додаткових засобів для підвищення ефективності лікування таких пацієнтів. Розділ написаний чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку професійну ерудицію та наукову зрілість дисертанта. Слід зазначити, що здобувачем проаналізовано в більшій мірі сучасні іноземні англомовні літературні джерела.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» складається з двох підрозділів. У першому – наведено загальну характеристику дослідження, що включає етапи дослідження, розподіл на групи та їхню характеристику, критерії включення, виключення. Другий підрозділ присвячений використаним матеріалам і методам дослідження з детальним описом використаних клінічних, інструментальних, лабораторних і статистичних методик, а також анкетування із застосуванням опитувальників SF-36, SAQ та MacNew для оцінки якості життя обстежених хворих.

Третій розділ наукової роботи присвячений вивченню клініко-патогенетичної характеристики стабільної ішемічної хвороби серця у хворих в залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Розділ складається

із чотирьох підрозділів, в яких ретельно представлено результати: клінічного перебігу, особливостей толерантності до фізичних навантажень, відмінностей показників лабораторних досліджень і специфічних біомаркерів (малоновий діальдегід та ST2), якості життя хворих на стабільну ішемічну хворобу серця в залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Розділ містить 14 таблиць, ілюстрований 6 рисунками.

У четвертому розділі автор зосереджується на розробці рекомендацій щодо призначення фолієвої кислоти та мельдонію хворим на стабільну ІХС поєднану з АГ. Так, у підрозділі 4.1 наведено результати динаміки клініко-інструментальних показників у обстежених пацієнтів на тлі лікування.

У підрозділах 4.2 та 4.3 автором обґрунтовано включення фолієвої кислоти та мельдонію до стандартного лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ на основі результатів, отриманих в процесі вивчення динаміки функціональних показників серцево-судинної системи обстежених пацієнтів та зміни якості життя протягом дослідження.

П'ятий розділ, що містить три підрозділи, присвячений оцінці ефективності запропонованого алгоритму призначення цитопротекторів. Автор демонструє доцільність застосування експериментального лікування, демонструючи позитивний вплив проведеної терапії на показники електролітного гомостазу, ліпідний спектр крові, рівень ST2, малонового діальдегіду у хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ.

«Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є свідченням, що роботу виконав науковець, клініцист сучасного рівня із здатністю ретельно аналізувати власну наукову продукцію у світлі сучасних досягнень світової кардіології і впевнено пропонувати її до впровадження в науку і практику. На підставі ретельно виконаного огляду літератури дано пояснення змін аналізованих параметрів, встановлено їх взаємозв'язки між собою, логічно науково обґрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

Висновки й практичні рекомендації випливають із проведених досліджень, відповідають меті і завданням, сформульовані досить пристойно.

Використання сучасних методів клініко-інструментального, лабораторного обстеження роблять висновки автора вагомими і переконливими.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (затверджено 18.03.2022 р.), державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої національної академії медичних наук України» (затверджено 26.04.2022 р.), комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затверджено 22.04.2022 р.). Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі терапевтичних кафедр Івано-Франківського національного медичного університету (затверджено 08.09.2020 р.).

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Унікальність дисертаційної роботи Волинського Дениса Андрійовича станом на 31 січня 2023 року становить 89,5 %. Порушень академічної доброчесності не виявлено (Експертний висновок про перевірку наявності академічного плагіату за підписом першої проректори, професорки Ерстенюк Г.М. від 01.02.2023 р.).

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час роботи над дисертацією Волинського Дениса Андрійовича виникли деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

1. У роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою.

2. Окремі таблиці, що містяться в розділі власних результатів, є досить обширними та переповненими цифрами, що дещо ускладнює їх сприйняття.
3. Результати дослідження досить широко впроваджені в роботу профільних відділень практичної охорони здоров'я, що підтверджується рядом актів впроваджень. Однак, є доцільним більш широке використання даних дисертації в навчально-педагогічному процесі.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповідь на такі **запитання**:

1. Який механізм пошкоджуючої дії ST2 на серцевий м'яз у досліджуваних Вами пацієнтів і, яким чином можливо буде використовувати отримані Вами результати стосовно цього маркера в практичній роботі?
2. Що, на Вашу думку, в найбільшій мірі впливає на прогноз пацієнтів з хронічним коронарним синдромом та артеріальною гіпертензією, якщо аналізувати ті фактори, які Ви вивчали в своїй роботі ?
3. Чи варто, на Вашу думку, використовувати повторні курси запропонованої Вами цитопротекторної терапії в обраного контингенту пацієнтів?

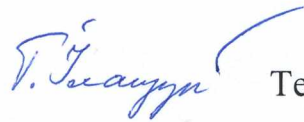
Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Волинського Дениса Андрійовича на тему «Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 222 - «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою; що завдяки досягнутій науковій новизні, теоретичному та практичному значенню вирішує важливе завдання - Підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня малонового діальдегіду і ST2 та якості життя і розробка, на цій основі, схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, науковою новизною, обсягом дослідження, методологічною побудовою, достовірністю висновків та положень, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний опонент:

**Завідувачка кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету
МОЗ України,
доктор медичних наук, професорка**



Тетяна ІЛАЩУК

15.03.2023р.

Буковинський державний медичний університет
Підпис *Ілащук Т.О.*
Засвідчую: Учений секретар
Підпис *Ілащук Т.О.*

