

## РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, завідувачки кафедрою клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету,

доктора медичних наук, професорки  
**КУПНОВИЦЬКОЇ ІРИНИ ГРИГОРІВНИ**

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 Вчену раду ДФ 20.601.043 Івано-Франківського національного медичного університету, що утворена згідно наказу ректора № 250-д від 01.03.2023 року 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.**

Наукова праця дисертанта Дениса Волинського на тему «Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією» присвячена висвітленню актуальної проблеми сучасної кардіології – діагностиці та лікуванню пацієнтів із стабільною формою ішемічної хвороби серця (ІХС) у поєднанні із артеріальною гіпертензією (АГ). Актуальність роботи пов'язана із постійним зростанням кількості таких хворих, що спричинене ефективною ранньою діагностикою стабільної ІХС, впровадженням сучасних методів реваскуляризації міокарда (стентування, коронарне шунтування) та широким розповсюдженням вказаної патології в популяції. Незважаючи на наявність інвазивних методик відновлення кровоплину по уражених коронарних артеріях, не завжди вдається досягти повноцінного одужання пацієнтів, зупинки прогресування атеросклерозу вінцевих судин і навіть задовільної якості життя. Це доводить доцільність вивчення нових підходів до ведення пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ.

Здобувач поставив собі за мету підвищити ефективність традиційного медикаментозного лікування пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ шляхом поглибленого вивчення клінічних особливостей перебігу, морфофункціональних змін у міокарді, показників ліпідного спектру крові,

малонового диальдегіду та розчинної форми білка ST2 (sST2) після перенесеного інфаркту міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією із застосуванням фолієвої кислоти та препаратів мельдонію.

У ході проведення дослідження дисертант використав сучасні і практично орієнтовані методи діагностики. Зокрема, актуальним є вивчення концентрації розчинної форми білка sST2, як одного з найбільш достовірних біомаркерів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Цей показник традиційно асоціюється з вивченням перебігу і прогнозування серцевої недостатності (СН). Дисертант додатково вивчав зміну концентрації sST2 у парадигмі перерозтягнення міокарда, яке розвивалось на фоні гіпертрофії ЛШ, як наслідку АГ. Даний аспект є новим і «свіжим» з точки зору наявної інформації у відкритих джерелах.

Нестандартним виявилось поєднання лабораторного контролю концентрації малонового диальдегіду та ST2 з метою виявлення терапевтичної цінності фолієвої кислоти та мельдонію, які, згідно даних наукових джерел, володіють антиоксидантною активністю.

Автором доволі широко застосований комбінований підхід до оцінки якості життя учасників дослідження із застосуванням трьох різних анкет-опитувальників – SF-36, SAQ і MacNew. Таке диференційоване вивчення суб'єктивних відчуттів пацієнтів дозволило отримати повніші результати комплексного лікування, які не обмежувались тільки цифровими значеннями функціональних і об'ємних показників роботи серця.

Таким чином, актуальність теми проведеного Денисом Волинським дослідження не викликає сумніву – це дійсно актуальне питання сучасної проблеми в кардіології, яка стосується ведення хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Наукові результати дослідження висвітлені у 10 наукових працях, у тому числі: 2 статтях у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, одній статті в іноземному періодичному виданні, яке

входить до наукометричної бази Web of Science (Acta Balneologica), 1 стаття в іноземному журналі (EUREKA: Health Sciences), одній статті в українському періодичному виданні, 5 тезах у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Результати дослідження достатньо представлені на науково-практичних конференціях за фахом: науково-практичній конференції «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (Харків, 11-12 квітня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» в онлайн режимі (Київ, 26 березня 2021 р.), XXII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах» (Івано-Франківськ, 13-14 травня 2021р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 р.).

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.

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

Дисертантом доповнено дані щодо особливостей клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи у хворих на СІХС за наявності супутньої АГ.

Констатовано, що таким хворим властиво збільшення, частоти ангінальних нападів, зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення частоти виникнення порушень ритму та провідності. За наявності супутньої АГ має місце вищий функціональний клас стабільної ІХС.

Доведено, що підвищення рівнів малонового диальдегіду і ST2 є предикторами несприятливого перебігу СІХС на фоні АГ та змін функціональних характеристик ЛШ серця. Встановлено прямий кореляційний

зв'язок між рівнями малонового диальдегіду і загального холестерину, а також між концентрацією малонового диальдегіду і ЛПНГ у пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Констатовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ.

Відмічено залежність між показниками якості життя хворих та наявністю супутньої АГ. У хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ найбільш значимими змінами були ознаки покращення якості життя, зменшення кількості приступів стенокардії.

Доведена можливість покращення клінічного перебігу захворювання в цілому, функціональних характеристик серцево-судинної системи, показників ліпідного спектру крові та маркеру ремоделювання ЛШ 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.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Одержані результати можна вважати достовірними і обґрунтованими. Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані в дисертації, отримані на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальній статистичній обробці матеріалу, що в цілому дозволило здобувачу обґрунтувати ряд положень, які мають важливе теоретичне і практичне значення. Результати роботи відповідають запланованій меті і завданням дослідження.

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.**

У дисертаційному дослідженні Дениса Волинського поставлені наукові завдання розкриті повністю, а саме: вивчено особливості клінічного перебігу та

патогенетичні передумови розвитку стабільної ІХС у поєднанні із АГ, визначено гемодинамічні показники та особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка залежно від наявності супутньої АГ, досліджено концентрацію ST2, малонового діальдегіду та показники ліпідного спектру крові у хворих, а також взаємозв'язки між наявністю АГ та якістю життя пацієнтів, вивчено вплив фолієвої кислоти та мельдонію на особливості клінічного перебігу, динаміку показників інструментально-лабораторного дослідження, що характеризують захворювання. Автором розроблена методика застосування фолієвої кислоти та мельдонію у цієї категорії хворих. З метою вирішення поставлених завдань здобувачем використано сучасні та інформативні методи дослідження, що визначило високу наукову цінність отриманих результатів.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Теоретичне та практичне значення результатів завершеного дослідження є цінним для підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня МА і ST2 та якості життя і розробка на цій основі схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

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 МА у сироватці крові таких хворих.

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 українською мовою на 231 сторінці машинописного тексту (122 сторінки основного тексту), ілюстрована 45

таблицями, 20 рисунками. 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, додатків.

*У вступі* чітко обґрунтована актуальність обраної теми, коректно сформована мета дослідження, поставлено конкретні завдання, після вирішення яких вдалося отримати дані, що відрізняються принциповою новизною. Адекватно обраний об'єкт та предмет дослідження, методи дослідження. Стисло викладена наукова та практична значущість отриманих результатів, особистий внесок здобувача. Представлена апробація отриманих результатів дослідження й відображення їх у друкованих працях.

*У розділі, присвяченому огляду літературних джерел*, автор ґрунтовно проаналізував достатню кількість існуючих на сьогодні літературних повідомлень, у тому числі іноземних. Проведений огляд засвідчує ґрунтовне ознайомлення дисертанта зі спеціальною літературою, з існуючими на сьогодні поглядами українських та закордонних авторів щодо особливостей менеджменту хворих на СІХС із супутньою АГ, проаналізовано можливості застосування фолієвої кислоти та мельдонію для підвищення ефективності традиційного лікування пацієнтів вказаної групи.

Представлений огляд літературних повідомлень чітко демонструє вміння систематизувати наукові положення, критично їх розглядати, виділяти суттєве, оцінювати зроблене раніше іншими дослідниками, визначати головне у сучасному стані вивчення теми. Автор широко орієнтується в обраній проблемі, використовує достатню кількість зарубіжних літературних джерел останніх років. Методологічно розділ побудований правильно, стиль викладення матеріалу добре сприймається.

*У другому розділі* здобувачем описана загальна характеристика дослідження, чітко відображена структура груп обстеження, лікування, спостереження. Особлива увага надана критеріям включення та виключення пацієнтів у групи обстеження.

Також описані клінічні, інструментальні, лабораторні, статистичні методи дослідження, протоколи та методики їх проведення. Автор чітко описує запропонований ним підхід до дизайну дослідження, етапність його проведення.

Дисертант включив у дослідження 140 пацієнтів із СІХС ФК II-III, котрі перенесли гострий інфаркт міокарда не раніше 12 місяців до моменту включення в дослідження, і з приводу якого їм було проведене ЧКВ із балонною ангіопластикою та стентуванням інфаркт-залежної судини в гострий період. Серед них 80 – із супутньою АГ III стадії та 60 – без неї.

*У третьому розділі* автор представив результати вивчення клініко-патогенетичної характеристики стабільної ішемічної хвороби серця у хворих у залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Дисертант акцентував свою увагу на особливостях клінічного перебігу, толерантності до фізичних навантажень, відмінностях показників лабораторних досліджень і специфічних біомаркерів (малоновий диальдегід та sST2), 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 представив результати впливу призначення фолієвої кислоти та мельдонію хворим на СІХС із супутньою АГ на перебіг захворювання. Дисертантом проведений ґрунтовний аналіз динаміки клінічного перебігу, толерантності до фізичних навантажень, відмінностей показників лабораторних досліджень і якості життя обстежених хворих.

*У п'ятому розділі* автор оцінив ефективність запропонованого алгоритму призначення цитопротекторів. Здобувач вказує на доцільність застосування запропонованого лікування, демонструючи позитивний вплив проведеної терапії на показники електролітного гомостазу, ліпідний спектр крові, рівень ST2, малонового диальдегіду у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією.

*Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* представляє обговорення та порівняння одержаних автором результатів з відомою інформацією, представленою в періодиці, висвітлює проблематику обраної теми.

Отримані дані доповнюють наукові публікації, які присвячені дослідженню даного питання.

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, логічно впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

Практичні рекомендації повністю відповідають поставленим завданням, доцільні, впроваджені в клініку кардіології.

**Результати дисертаційного дослідження впроваджені** 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 08.09.2020р.)

**Зауважень** принципового характеру немає. Серед певних недоліків слід виділити наступні:

1. Стилістичні огріхи, невелика кількість невдалих висловів і помилок.
2. У тексті є окремі орфографічні, стилістичні і друкарські помилки.

Вказані зауваження виправлені автором роботи в процесі рецензування.

Разом із тим, в ході обговорення щодо прийому дисертації до офіційного захисту бажано почути відповіді на наступні **запитання**:

1. Чи всі хворі з перенесеним гострим коронарним синдромом в анамнезі були стентовані в гострий період і чи вивчав автор вплив кількості уражених коронарних артерій на клінічний перебіг захворювання серед обстежених пацієнтів?



2. Чи не доцільніше замість стабільної ІХС застосовувати термін «хронічний коронарний синдром», який є широко застосовуваним в науковій літературі провідних європейських, американських та інших науковців?

### **Відсутність порушень академічної доброчесності**

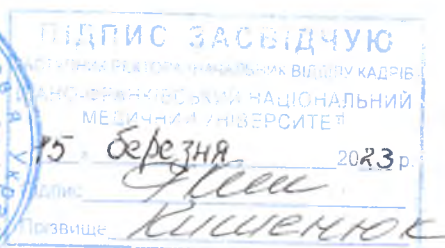
Згідно експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату, затвердженого першою проректоркою Івано-Франківського національного медичного університету професоркою Ганною Ерстенюк від 01 лютого 2023 року, унікальність дисертаційної роботи станом на 31.01.2023 року становить 89,5% і відповідно до п.8 «Положення про виявлення та запобігання академічного плагіату в Івано-Франківському національному медичному університеті» робота допускається до захисту.

### **Висновок**

За своєю актуальністю і новизною та науково-методичним рівнем виконання дисертаційна робота Дениса Волинського на тему «Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією», є завершеною науковою працею та відповідає Постанові Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 року №40.

### **РЕЦЕНЗЕНТ**

Завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації,  
Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професорка



*I. Kuchynovych*  
15.03.2023р.

Ірина КУПІНОВИЦЬКА