

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувачки кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

доктора медичних наук, професора

Соломенчук Тетяни Миколаївни

на дисертацію здобувача ступеня PhD кафедри внутрішньої медицини №2 та
медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету

Волинського Дениса Андрійовича

на тему: **«ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ**

ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ

ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНЬОЮ

АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ»,

подану 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»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Підвищення ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) залишається актуальною проблемою сучасної кардіології, зважаючи на надвисокий ризик розвитку повторних коронарних подій, інвалідизації та смерті у цієї категорії пацієнтів. Серед завдань, які ставить перед собою лікар при лікуванні пацієнта зі стабільною стенокардією, головними є зменшення частоти та виразності ангінозних приступів, запобігання розвитку загострень ІХС та раптової смерті, прогресування проявів серцевої недостатності, збільшення тривалості життя та збереження його якості. Водночас, проблема ефективного контролю симптомів стабільної стенокардії залишається

невирішеною навіть у тих хворих, які перенесли черезшкірні коронарні втручання з метою реваскуляризації міокарда та використовують оптимальну фармакотерапію. Поряд з цим, висока частота й виразність приступів стенокардії напряму пов'язані з несприятливим прогнозом постінфарктних пацієнтів, особливо за умови наявності у них супутньої артеріальної гіпертензії (АГ).

За даними багатьох клінічних та епідеміологічних досліджень у 65-75% хворих на ІХС реєструється АГ, що вимагає особливих підходів до їх лікування. Серед спільних взаємопов'язаних і взаємопідсилюючих механізмів патогенезу ІХС та АГ, задіяних у подальшому прогресуванні ураження артерій, провідну роль відіграє ендотеліальна дисфункція та процеси перокисного окислення ліпідів (ПОЛ), підвищена активність яких лежить в основі прогресування АГ, дестабілізації ІХС та розвитку їх ускладнень. Крім того, постійно підвищений артеріальний тиск при АГ чинить додатковий патологічний вплив на артерії (у вигляді персистуючого механічного стресу) та органи-мішені, якими вони кровопостачаються, зокрема, - на ішемізований міокард. Все це актуалізує проблему вдосконалення підходів до лікування хворих на стабільні форми ІХС у поєднанні з АГ шляхом використання в складі комплексної оптимальної фармакотерапії лікарських засобів, здатних додатково зменшувати активність активність ПОЛ, покращувати функцію ендотелію, поліпшувати енергозабезпечення кардіоміоцитів, позитивно впливати на стан макро- і мікроциркуляторного русла, при чому не тільки коронарного басейну, але й системного кровотоку, що істотно впливає на прогноз пацієнтів та якість їх життя.

Метою дисертаційного дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня MA і ST2 та якості життя і розробка,

на цій основі, схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

Таким чином, вважаю, що тема і мета представленої роботи є актуальною як для сучасної науки, так і практичної охорони здоров'я.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань автором дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження достатньої кількості пацієнтів зі стабільною ІХС, яке виконувалось на засадах етичних принципів щодо досліджень за участю людей (Гельсінська декларація) і проводилася як відкрите, контрольоване, порівняльне клінічне дослідження у паралельних групах. Усіма учасниками дослідження була підписана інформована згода. Дизайн дослідження затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Загалом у дослідження було включено 140 пацієнтів зі стабільною ІХС, з яких для проведення порівняльного дослідження було виділено групу хворих із супутньою АГ (80 осіб) та групу хворих без супутньої АГ (60 осіб). У подальшому кожна з груп було розділено на 4 підгрупи, залежно від особливостей призначеної схеми фармакотерапії: а) стандартне лікування, б) додаткове призначення фолієвої кислоти; в) додаткове призначення мельдонію; г) додаткове призначення фолієвої кислоти та мельдонію.

Дизайн дослідження передбачав комплекс методів обстеження пацієнтів, зокрема, - загальноклінічне обстеження (аналіз індивідуальних скарг пацієнтів, вивчення анамнезу хвороби і життя, фізикальне обстеження), комплекс лабораторних методів (визначення ліпідного спектру крові, рівнів малонового діальдегіду (МА), пептиду suppression of tumorigenicity 2 (ST2) методом кількісного імуноферментного аналізу), інструментальне обстеження (трансторакальну ехокардіографію, коронарну ангиографію),

шестихвилинний тест ходьби, аналіз даних трьох опитувальників для визначення стану якості життя пацієнтів. Обстеження проводилось тричі – на початку дослідження, через 1 і 6 місяців спостереження. Загалом, обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих даних та їх узагальнення. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 і пакета статистичних функцій програми Microsoft-Excel на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу, що дозволило отримати нові достовірні результати і зробити обґрунтовані висновки.

Зокрема, у представленій дисертаційній роботі отримано нові і доповнено відомі дані щодо особливостей клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи у хворих на стабільну ІХС, залежно від наявності супутньої АГ. Зокрема, доведено, що у хворих з АГ спостерігається збільшення частоти ангінальних нападів, порушень ритму та провідності, вищий функціональний клас стабільної стенокардії, вищі рівні МА і ST2, прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 та ІММЛШ, гірші показники якості життя. Доведена можливість покращення клінічного перебігу, функціональних характеристик серцево-судинної системи, показників ліпідного спектру крові та маркера ремоделювання ЛШ серця sST2 шляхом застосування на фоні оптимальної фармакотерапії фолієвої кислоти та мельдонію.

Загалом, положення дисертації обґрунтовані, висновки відповідають меті і поставленим завданням дослідження. Результати роботи достатньо представлені на науково-практичних конференціях, а також висвітлені у публікаціях. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, 2 статті у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, 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.

Таким чином, дисертаційне дослідження Волинського Дениса Андрійовича виконане на достатньому науково-методичному і методологічному рівні. Положення дисертації, висновки і практичні рекомендації, які виносяться на захист, відповідають фактичному матеріалу, є логічними та аргументованими, містять наукову новизну і мають вагоме практичне значення.

3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження розширюють сучасні уявлення щодо особливостей формування деяких клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи у хворих на стабільну ІХС, залежно від наявності супутньої АГ та рівнів ST2 та МА у сироватці крові. Доведена клінічна та прогностична користь застосування в комплексному лікуванні хворих на стабільну ІХС мельдонію та фолієвої кислоти, а також розроблена схема їх застосування.

4. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Структура дисертації Волинського Дениса Андрійовича, викладена українською мовою на 231 сторінці друкованого тексту, повністю відповідає сучасним вимогам МОН України. Вона містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, три розділи власних досліджень, розділ аналізу і обговорення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що включає 226 найменувань (40 кирилицею та 186 латиницею), додатки. Результати дослідження інформативно відображені у 45 таблицях та проілюстровані 20 рисунками.

В анотації, яка представлена українською та англійською мовами, стисло викладено короткий зміст дисертації, результати дослідження та

основні положення, які виносяться на захист, наведено перелік опублікованих праць за темою роботи.

У вступі дисертації автором розкрито актуальність обраного наукового напрямку, обґрунтовано доцільність проведення представленої дослідження. Мета і завдання сформульовані чітко й лаконічно. У вступі визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено новизну та практичне значення результатів, зазначено особистий внесок здобувача та інформацію про апробацію роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» включає чотири підрозділи, у яких викладено аналіз даних літератури щодо значення АГ у розвитку ІХС та її впливу на перебіг і прогресування ІХС, ролі АГ у виникненні дисфункції ендотелію та активації ПОЛ при ІХС, використання МА та ST2, як маркерів розвитку і прогресування ІХС у поєднанні з АГ, застосування міокардіальних цитопротекторів та фолієвої кислоти в якості метаболічної терапії хворих зі стабільною ІХС. Огляд літератури добре структурований, змістовний, викликає зацікавленість в обраній темі, свідчить про ерудованість і глибоке знання дисертантом проблеми свого наукового інтересу.

Розділ 2 «Матеріали та методи обстеження» містить детальний опис: характеристик включених у дослідження пацієнтів, основних етапів дизайну дослідження, комплексу методів та методик обстеження хворих, критеріїв включення/виключення пацієнтів, використаних методів статистичного аналізу первинних даних.

Представлена робота виконана на базі кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету у період з 2018 по 2022 рр. Дисертантом обстежено 140 пацієнтів комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради. Сформовані в процесі дослідження дві групи хворих на стабільну ІХС (з і без супутньої АГ) були однорідними за віком, статтю, тяжкістю захворювання, інтенсивністю клінічних проявів захворювання, тривалістю постінфарктного періоду та факторами ризику. Дизайн роботи передбачав загальноклінічне

обстеження, комплекс лабораторних методів (в т.ч. визначення ліпідного спектру крові, рівнів МА та ST2), проведення трансторакальної ехокардіографії, шестихвилинного тесту ходьби, аналіз даних трьох опитувальників для визначення стану якості життя пацієнтів. Аналіз даних проводився в залежності від особливостей призначеної схеми фармакотерапії (стандартне лікування, додаткове призначення фолієвої кислоти; додаткове призначення мельдонію; додаткове призначення фолієвої кислоти та мельдонію), в динаміці 6-місячного лікування (на початку дослідження, через 1 і 6 місяців спостереження), з використанням сучасних програм і методів статистичної обробки результатів.

Розділ 3 присвячений аналізу клініко-інструментальних показників хворих на стабільну ІХС залежно від супутньої АГ. Встановлено, що в осіб з АГ реєструється достовірно вища частота приступів стенокардії та порушень ритму серця, констатована більша частка осіб з ознаками патологічного ремоделювання міокарда (зокрема, з підвищенням середнього ІММЛШ). У них частіше виявляється достовірне зростання інтенсивності стенокардії й появи депресії сегмента ST на ЕКГ після фізичного навантаження, зниження довжини пройденої дистанції під час 6-хвилинного тесту ходьби, а також непропорційне збільшення ЧСС, САТ і ДАТ під час його проведення. Пацієнти з ІХС та АГ мають вищі значення ЗХС, ТГ, ІА і зниження концентрації ЛПВГ, вищі рівні ST2 і МА в сироватці крові та прямий кореляційний зв'язок МА з проатерогенними показниками ліпідного обміну. За наявності супутньої АГ реєструється вища кількість балів, які відображають індивідуальні відчуття втоми, задишки та болю в грудях за модифікованою шкалою Борга, та нижчі рівні показників, що характеризують якість життя пацієнтів за даними опитувальників MacNew, SAQ та SF-36.

У розділі 4 і 5 детально проаналізовані результати аналізу 6-місячного спостереження за хворими на ІХС з і без АГ, залежно від схеми лікування, що включала стандартну оптимальну терапію, додаткове призначення фолієвої кислоти, мельдонію або їх поєднання. Встановлено достовірно

краща динаміка клінічних характеристик пацієнтів, показників ЕКГ та Ехо-КГ, ліпідограми, МА та ST2, зростання пройденої дистанції за даними 6-хвилинного тесту ходьби та покращення показників якості життя при додаванні до стандартної терапії препарату фолієвої кислоти або міокардіального цитопротектору - мельдонію. Найбільш виразні достовірні зміни спостерігались у підгрупах пацієнтів зі стабільною ІХС, яким додатково було призначено фолієву кислоту та мельдоніум одночасно, причому незалежно від наявності у них супутньої АГ. У розділі 5 також проведено аналіз ризику виникнення повторної гострої коронарної події через 1 і 6 місяців диференційованого лікування. Встановлено, що використання фолієвої кислоти чи мельдонію не впливало на появу даної події, в той час, як їх комбіноване використання на фоні базової терапії протягом 6 місяців достовірно знижувало ризик розвитку повторного ГКС.

У розділі 6 «Аналіз і обговорення результатів дослідження» дисертантом глибоко проаналізовано власні результати у співставленні з даними сучасної літератури, підведено підсумки роботи, наведено аргументоване обґрунтування виявленим закономірностям і фактам. Викладена у розділі інформація свідчить про глибоке осмислення обраної для власного дослідження наукової проблеми із врахуванням дискусійних питань та перспективних напрямків подальших досліджень.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційної роботи.

Список використаних джерел оформлений згідно бібліографічних вимог та містить достатню кількість сучасних літературних посилань.

У додатках представлені акти впровадження результатів дисертаційного дослідження в навчально-педагогічний процес та практичну роботу закладів охорони здоров'я.

Таким чином, дисертаційна робота Волинського Дениса Андрійовича відповідає існуючим вимогам та є завершеним науковим дослідженням,

результати якого становлять наукову новизну, мають теоретичне і практичне значення.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати представленого дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до впровадження у наукову і навчальну роботу кафедр ЗВО, які здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти зі спеціальності «Медицина», проводять навчальну діяльність з метою підвищення кваліфікації лікарів-інтерністів (кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів), а також можуть бути використані у практичній роботі закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим зі стабільною ІХС.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Представлена дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом проведених досліджень, новизною, обґрунтованістю висновків, теоретичним і практичним значенням в цілому заслуговує на позитивну оцінку. Водночас, в процесі рецензування дисертаційної роботи виникли деякі зауваження.

1. У процесі аналізу 1- і 6-місячної динаміки окремих клініко-інструментальних характеристик, дисертантом визначалась достовірність змін між підгрупами диференційованого лікування. Із метою з'ясування впливу АГ на ефективність запропонованої терапії бажано було б проаналізувати достовірність різниці (Δ змін) клінічних, лабораторних та інструментальних показників, виявлених в підгрупах пацієнтів з однаковою схемою лікування, залежно від наявності чи відсутності у них АГ.

2. Логічно було б провести також розрахунок ризиків розвитку повторних епізодів ГКС в групі хворих на ІХС не тільки з, але й без АГ, оскільки всі інші дослідження проводились як в групі пацієнтів з АГ, так і без неї.

3. Форма подачі практичних рекомендацій могла б бути більш конкретною в частині викладу рекомендованої схеми лікування хворих на стабільну ІХС із зазначенням не лише доз фолієвої кислоти і мельдонію, але й тривалості їх застосування.

4. Крім того, звертають на себе увагу невдалі вислови, наприклад «експериментальне лікування» та поодинокі «механічні» орфографічні чи граматичні помилки.

Загалом, виявлені зауваження не є принциповими і не знижують наукової цінності дисертаційного дослідження.

У процесі ознайомлення з матеріалами дисертації виникли **наступні запитання** до автора:

1. У яких хворих на стабільну ІХС - з чи без АГ, запропоноване лікування, що передбачає додаткове застосування мельдонію, фолієвої кислоти чи їх комбінації, виявилось більш ефективним?

2. Чи вивчалась у дослідженні динаміка досягнення цільового АТ серед осіб з АГ, яка частка з них його досягла наприкінці лікування і чи впливало на цей процес застосування фолієвої кислоти, мельдонію або їх комбінації?

3. Що має на увазі автор, коли описує «достовірне зниження кількості зафіксованих на ЕКГ вогнищевих рубцевих змін» в динаміці лікування комбінацією фолієвої кислоти і мельдонію ?

4. Які «нові фармакологічні ефекти мельдонію та фолієвої кислоти» та які можливі патогенетичні механізми дії їх комбінації можуть пояснити отримані автором дослідження позитивні клінічні результати: зниження ІММЛШ, частоти порушень ритму і провідності, приріст відстані ходьби тощо?

5. Чим можна пояснити виявлену дисертантом різницю кореляційних зв'язків МА із рівнем ЗХС та ХС ЛПНГ; ST2 та ІММЛШ, що виявились позитивними в групі хворих з АГ і зворотніми – серед пацієнтів без АГ?

7. Відсутність порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертаційної роботи Волинського Дениса Андрійовича перевірено на плагіат. Згідно експертного висновку Комісії з виявлення та запобігання академічного плагіату в Івано-Франківському національному медичному університеті унікальність роботи станом на 31.01.2023 становить 89,5%. Таким чином, дисертаційна робота Волинського Дениса Андрійовича є оригінальною завершеною науковою працею.

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Волинського Дениса Андрійовича «Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією» є оригінальною завершеною науковою працею, основні положення якої відображені у достатній кількості опублікованих праць у фахових вітчизняних і зарубіжних виданнях, та обговорені на медичних форумах різних рівнів. Результати дисертаційного дослідження розширюють сучасні уявлення щодо особливостей формування деяких клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи хворих на стабільну ІХС, залежно від наявності супутньої АГ та сироваткових рівнів ST2 і МА, а також дозволяють підвищити ефективність оптимальної фармакотерапії пацієнтів після перенесеного ІМ шляхом додаткового використання мельдонію та фолієвої кислоти.

Дисертаційна робота Волинського Дениса Андрійовича відповідає вимогам, що передбачені «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», який затверджений Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017

р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор Волинський Денис Андрійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

**Завідувачка кафедри сімейної
медицини ФДПО Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор**



Т. М. Соломенчук

Вчений секретар



С.П. Ягело