

ВІДГУК

офіційного опонента,

завідувача кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

доктора медичних наук, професора

Федорова Сергія Валерійовича

на дисертаційну роботу **Соломончука Андрія Володимировича**

на тему: **«Клініко-прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда, що ускладнився гострою серцевою недостатністю»**,

подану на здобуття ступеня доктора філософії

у разову спеціалізовану вчену раду Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова ДФ 05.600.103

з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність теми дисертаційної роботи. Гострий інфаркт міокарда (ІМ) є однією з основних причин смерті в розвинених країнах світу. Поширеність захворювання наближається до 3 мільйонів осіб у всьому світі, з більш ніж 1 мільйоном смертей у Сполучених Штатах щорічно (Mechanic O., et al., 2023). Останніми роками спостерігається значна тенденція до зниження захворюваності на ІМ в країнах Європи та США, натомість – її зростання в країнах проміжної та низької економіки.

ІМ є основною причиною смерті у всьому світі (Moraes-Silva SI., et al., 2021). При цьому відмічають високі показники смертності та захворюваності на серцеву недостатність (СН), пов'язану з ІМ (Salari N., et al., 2023). СН спричиняє згубний вплив на систему охорони здоров'я Сполучених Штатів, вражаючи 6 мільйонів людей, спричиняючи 300 000 смертей на рік і витрати приблизно на 40 мільярдів доларів (Salari N., et al., 2023).

Серед пацієнтів з ІМ в анамнезі розвиток СН збільшує загальний ризик смертності втричі, а серцево-судинну смертність — у чотири рази. Час розвитку СН також впливає на побічні явища. СН, що розвивається більше ніж через 3 дні після ІМ, пов'язана з вищим ризиком смертності на 43% порівняно

з пацієнтами, у яких СН розвинулась у перші 3 дні після ІМ. Це можна пояснити різними факторами ризику та механізмами, що призводять до СН у різні моменти часу (Lenca D., et al., 2021).

Фактори, що сприяють розвитку СН під час госпіталізації з ІМ, включають ураження міокарда внаслідок некрозу міокарда, оглушення серцевого м'язу та механічні ускладнення, такі як розрив папілярних м'язів, дефект міжшлуночкової перегородки та розрив вільної стінки шлуночка. Протягом 30 хвилин після ішемії розвиваються структурні зміни та набряк кардіоміоцитів, що призводить до прогресуючої загибелі міоцитів через 3 години після ішемії. Сама реперфузія викликає другу хвилю ушкодження через утворення активних форм кисню. Незважаючи на успішну епікардіальну реперфузію, емболізація тромботичних уламків призводить до триваючої мікросудинної дисфункції та ішемії міокарда. Запальна відповідь на загибель міоцитів також сприяє розвитку СН. Крім того, СН на цій стадії також може бути спровокована загостренням наявної СН та супутніми захворюваннями, наприклад, анемією, хронічною хворобою нирок (ХНН) або хронічною обструктивною хворобою легенів.

Дані досліджень щодо впливу різних чинників на прогноз хворих на ІМ, ускладненого гострою СН, часто носять суперечливий характер та потребують детального наступного вивчення. Тому, актуальність проблеми, яка висвітлена у дисертаційному дослідженні не викликає сумніву.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. При виконанні даної дисертаційної роботи автором використані сучасні методи дослідження; загальний обсяг проведених досліджень, використані методики, результати статистичної обробки даних, представлені дисертантом, дозволяють стверджувати про достатню міру обґрунтованості та достовірності основних положень дисертації й отриманих даних.

Результати науково-дослідної роботи повністю відображені в 6 статтях; 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах України, 1 з цих видань входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 статтю опубліковано в

науковому фаховому журналі Польщі (належить до міжнародної наукометричної бази Scopus), а також 6 тезах у матеріалах наукових конференцій, конгресів, пленумів.

Основні положення дисертаційної роботи обговорені та представлені на науково-практичних конференціях: Acute Cardiovascular Care 2019 (2-4 March 2019, Malaga, Spain); Euroanaesthesia 2019 The European Anaesthesiology Congress (1-3 June, Vienna, Austria); «Досягнення сучасної кардіології – лікарю загальної практики та сімейної медицини» (5 червня 2019р., Вінниця); Acute Cardiovascular Care 2020 (7-9 march 2020, Athens, Greece); ISICEM (40th International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine) (24-27 march 2020, Brussel, Belgium); Терапія 2020: досягнення в діагностиці та лікуванні (24-25.07.2020 Вінниця, Україна); XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2021» (15-17 квітня 2021 р. Вінниця); «Роль сімейного лікаря в діагностиці та лікуванні розповсюджених захворювань серцево-судинної системи» 03.06.2021 Вінниця; Committee for European Education in Anaesthesiology (CEEAA) (08-11 липня 2021р., м. Дніпро); 17th World Congress of Anaesthesiologists (01-05.09.2021, Prague, Czech Republic.); XXII Національний конгрес кардіологів України, 21–24 вересня 2021 р., м. Київ; «Порушення серцевого ритму в терапевтичній практиці» (24 листопада 2021 року м. Вінниця, онлайн-захід); II Вінницький курс кардіологічної інтервенції, візуалізації та стимуляції (17-18 лютого 2023 року, м. Вінниця); Терапія 2023: Досягнення та перспективи (15-16 березня 2023 року, м. Вінниця, онлайн-захід); Rīga Stradiņš University International Interdisciplinary Conference «RESEARCH WEEK 2023» (27-31 March, 2023, Riga, Latvia); XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (21 квітня 2023 року, м. Вінниця); Heart Failure 2023 - World Congress on Acute Heart Failure (22 May 2023, Prague, Czechia).

Дисертаційне дослідження виконувалося виконане відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини «Особливості діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів у разі їх поєднання: фармакоепідеміологічні, фармакоекономічні аспекти, показники якості життя» (номер державної реєстрації 0115U006745) і «Оптимізація курації хворих з розповсюдженими захворюваннями внутрішніх органів з урахуванням генетичних, функціональних, метаболічних 20 чинників, психічного статусу, параметрів якості життя та фармакоекономічних показників» (номер державної реєстрації 0121U108280).

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Ціла низка результатів дослідження отримані вперше, а саме:

- автором вперше встановлені регіональні дані щодо поширення різних класів ГСН у пацієнтів з ІМ, яким проводили ургентну реваскуляризацію;

- розширені відомості щодо особливостей перебігу ІМ, ускладненого ГСН різних класів, удосконалена інформація щодо незалежних предикторів ГСН у пацієнтів із STEMI: зниження рівня сатурації кисню при госпіталізації, підвищений рівень ДАТ (> 90 мм рт. ст) при госпіталізації, гемодинамічно значимий стеноз басейну LCXp, зниження глобальної ФВ ЛШ (< 40 %), з меншою предикторною інформативністю - рівень гемоглобіну в крові, тривалість АГ, ступінь АГ і наявність ФП незалежно від її клінічного варіанту;

- доведено, що розвиток тяжкої ГСН (клас IV за Killip) крім вище наведених чинників, додатково асоційований з рівнем лейкоцитів і ЛПНЩ, NT-proBNP і КФК-МВ у плазмі, вперше показана зворотна асоціація з рівнем СРП та тропоніну I. Встановлено, що в якості найбільш інформативних предикторів розвитку тяжкої ГСН слід розглядати: рівень ДАТ на етапі госпіталізації та NT-proBNP;

- уперше проведено аналіз серцево-судинних подій у пацієнтів, що перенесли ІМ, ургентне ЧКВ та мали різні форми ГСН, упродовж 12 місяців

спостереження;

- показано, що ризик несприятливих кардіальних подій асоційований з тривалістю і ступенем АГ, наявністю ФП, рівнем креатиніну, гемоглобіну та NT-proBNP у плазмі, кількістю уражених коронарних судин, величиною ФВ ЛШ, КДО ЛШ та КДР ЛШ, розміром ЛП, які визначені в день виписки пацієнтів;

- розроблене автором рівняння логіт-регресії дає можливість прогнозувати ризик розвитку несприятливих серцевих подій у осіб із ІМ та ГСН II-III протягом 1 року після виписки із стаціонару і покращити надання амбулаторної допомоги пацієнта високого ризику.

У наукових публікаціях автора представлені всі основні напрямки досліджень, проведене їхнє узагальнення та аналіз із наданням ґрунтовних висновків.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Висновки (шість), які наведені в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів, повністю відповідають завданням та свідчать про досягнення поставленої мети.

Дисертантом опрацьована значна кількість літературних джерел (усього 401 у тому числі – 350 закордонних), що дозволило провести детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі недосліджені та суперечливі питання.

Ретельно розроблений дизайн дослідження, який відповідає поставленій меті та завданням. На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз медичних карт пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні для хворих на інфаркт міокарда КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології» протягом 2019 року з приводу ІМ, з метою встановлення частоти ГСН різних класів та визначення характеристик таких осіб. Другим етапом роботи було проведення проспективного дослідження, до якого було залучено 308

пацієнтів із ІМ, які розподілені на 3 групи: 161 пацієнт з ІМ без ознак ГСН – Killip I (група I), 99 пацієнтів з ІМ, що ускладнився ГСН – Killip II-III (група II) та 48 пацієнтів з ІМ, що ускладнився ГСН – Killip IV (група III).

Дослідження виконане з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 р.р.).

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Науково-дослідна робота виконана на високому науково-методичному рівні відповідно до структурних та календарних планів проведення наукового дослідження. Дослідження проведене на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних клінічних методів, повної статистичної обробки отриманих даних.

Детально розроблений та методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив автору отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, які повністю відповідають поставленій меті та завданням.

Теоретичне і практичне значення наукового дослідження. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації є науково обґрунтованими, відрізняються науковою новизною та вагомим практичним і теоретичним значенням.

Так, розроблене автором рівняння логіт-регресії дає можливість прогнозувати ризик розвитку несприятливих серцевих подій у осіб із ІМ та ГСН II-III протягом 1 року після виписки із стаціонару і покращити надання амбулаторної допомоги пацієнта високого ризику. Основними чинниками, що увійшли у запропоноване рівняння є стадія та тривалість АГ, рівень гемоглобіну крові, ШОЕ на час виписки із стаціонару, КДР ЛШ, розмір ЛП та кількість уражених коронарних артерій за даними коронароангіографії.

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України та включені до навчального процесу на кафедрах терапевтичного профілю вищих навчальних закладів України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертація Соломончука Андрія Володимировича оформлена відповідно до чинних вимог до дисертаційних робіт МОН України; складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків.

Робота викладена на 223 сторінках, ілюстрована 16 рисунками та 41 таблицею, містить перелік джерел (350 викладені латиницею і 51 – кирилицею).

Анотація (подана, згідно вимог, на українській та англійській мовах) відображена актуальність проблеми, основні результати дослідження, які виносяться на захист, перелік опублікованих праць.

Вступ оформлений за загальноприйнятою схемою. У ньому викладені актуальність теми дисертації, мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження.

У розділі «Огляд літератури» автор надає ретроспективні та сучасні дані про поширення гострої СН на тлі ІМ в світі та Європі, описує сучасні уявлення про клінічні особливості, механізми розвитку та їхнього взаємного обтяження; звертає увагу на фактори, які впливають на формування гострої серцевої недостатності у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда; подає результати досліджень щодо впливу різних медикаментозних та інструментальних стратегій на прогноз при інфаркті міокарда, ускладненому гострою серцевою недостатністю.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» представлені дизайн та програма дослідження. Детально описані клінічні, лабораторні та

інструментальні методи дослідження, методика проведення експерименту, а також – методика статистичного аналізу.

У третьому розділі автором проведений детальний аналіз основних даних, які характеризують поширеність та особливості перебігу гострої серцевої недостатності у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда за даними ретроспективного та проспективного аналізів; наведені особливості факторів ризику гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю, а також гендерні відмінності в перебігу поєднаної патології. Розділ закінчується коротким підсумком отриманих результатів.

У четвертому розділі автором вивчені клінічні та окремі лабораторні показники в разі ускладнення інфаркту міокарда гострою серцевою недостатністю, проведений ретельний аналіз структурних та функціональних показників серця за даними ЕхоКГ. Окрасою розділу є особливості ураження коронарного русла у пацієнтів за даними КАГ та їхнє прогностичне значення в хворих на ІМ та ГСН.

У п'ятому розділі методом статистичної обробки даних проведено прогнозування наслідків при поєднанні ІМ та гострої СН. Автором показано, що при розрахунку кореляційних зв'язків розвитку ГСН Killip II-III з клініко-функціональними та лабораторними показниками та проведення регресійного аналізу предикторами розвитку набряку легень встановлено зниження сатурації O₂, підвищення ДАТ при госпіталізації, зниження ФВ ЛШ, зниження гемоглобіну, тривалість і ступінь АГ, наявність ФП, ураження LCXr та відсутність ураження RCA_d в якості інфаркт-залежної артерії.

У шостому розділі автор аналізує ризик великих несприятливих серцево-судинних подій протягом року у пацієнтів інфарктом міокарда та гострою серцевою недостатністю Killip II-III класу та створює відповідну прогностичну модель.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант надає аналітичне узагальнення попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. Даний розділ містить обговорення

отриманих даних та їхнє порівняння із існуючим світовим досвідом та результатами клінічних та експериментальних досліджень.

Висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану автором в результаті проведених власних досліджень щодо підвищення ефективності прогнозування наслідків інфаркту міокарда, перебіг якого ускладнився гострою серцевою недостатністю, шляхом оцінки клінічних, функціональних, лабораторних факторів.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути впроваджені в практичну діяльність лікарів первинної ланки медичної допомоги, а також – на рівні вторинної допомоги.

Теоретичні положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до включення в лекційний матеріал та матеріали практичних занять для студентів, лікарів-інтернів терапевтичних кафедр.

Розроблене автором рівняння логіт-регресії дає можливість прогнозувати ризик розвитку несприятливих серцевих подій у осіб із ІМ та ГСН II-III протягом 1 року після виписки із стаціонару і покращити надання амбулаторної допомоги пацієнта високого ризику.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Соломончука Андрія Володимировича на тему «Клініко-прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда, що ускладнився гострою серцевою недостатністю» є оригінальним і складає 94,3%.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. За актуальністю, обсягом проведених досліджень, новизною

отриманих результатів, сформульованих висновків та практичних рекомендацій представлена дисертація заслуговує на позитивну оцінку.

У ході рецензування відмічені окремі стилістичні та граматичні помилки, існують технічні питання щодо оформлення окремих таблиць та рисунків, подекуди в тексті трапляється неужитковий термін “Q-ІМ“, краще - “STEMI”.

Слід відмітити, що всі зауваження носять дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від роботи.

У ході рецензування роботи виник ряд запитань:

1. Відомо, що рівень систолічного артеріального тиску вважають вагомим предиктором несприятливих серцево-судинних подій. У Вашому дослідженні високий рівень діастолічного артеріального тиску призводив до виникнення гострої СН (Killip II-III). Чим це можна пояснити?

2. При річному спостереженні за Вашими пацієнтами повторний ІМ розвивався найчастіше внаслідок яких причин (багатосудинне ураження, низька прихильність до лікування, тощо)?

3. Чи відомий Вам “ліпідний парадокс” при інфаркті міокарда?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Соломончука Андрія Володимировича на тему «Клініко-прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда, що ускладнився гострою серцевою недостатністю», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Распутіної Лесі Вікторівни та представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 222 «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У роботі подані науково-обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують важливе завдання клінічної медицини – підвищення ефективності прогнозування перебігу інфаркту міокарда, перебіг якого ускладнився гострою серцевою недостатністю, шляхом оцінки клінічних, функціональних, лабораторних факторів.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та усім 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».

Опонент

**Завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини
післядипломної освіти**

Івано-Франківського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Сергій ФЕДОРОВ

