

ВІДГУК
офіційного опонента,
завідувачки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету МОЗ України,
доктора медичних наук, професорки
ІЛАЩУК ТЕТЯНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ
на дисертаційну роботу
БРОНЮК АННИ ЛЮДМИЛИ ВОЛОДИМИРІВНИ
на тему: «Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда після
реваскуляризації залежно від функціонального стану нирок»,
представлену до захисту у Спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.134
створену згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова № 72 від 25 квітня 2025 року на
підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 24 квітня
2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з 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, зокрема інфаркт міокарда (ІМ) та його ускладнення. Останнім часом з'являється все більше даних про суттєве значення ниркової дисфункції в патогенезі гострої серцевої недостатності та про вплив функції нирок на перебіг ІМ. Так, в серії досліджень у переважної кількості пацієнтів з гострим ІМ (80 %) виявили зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 90 мл/хв у перерахунку на одиницю площі (1,73 м²) і було доведено, що наявність порушення функції нирок є незалежним фактором ризику летальності даної категорії хворих. 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 числених 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.

Проведено ряд великих досліджень, в яких автори намагаються дати відповідь на запитання, чому після повного відновлення кровопостачання ураженого міокарда у пацієнтів зі зниженою функцією нирок зберігається ціла низка негативних симптомів, навіть на фоні повноцінного медикаментозного лікування. Подальший пошук, виявлення реальних механізмів взаємообтяження ІМ та ниркової дисфункції допоможуть обґрунтувати і розробити нову стратегію лікування таких важких хворих для попередження не лише госпітальних, але і віддалених ускладнень і смерті.

З огляду на це дисертаційне дослідження Бронюк А. В., яке спрямоване на підвищення ефективності прогнозування перебігу ІМ залежно від функції нирок, 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), лабораторні (загальний аналіз крові, глікемія, холестерин, креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), електроліти, визначення концентрації СРП, тропоніну І, КФК-МВ, NT-proBNP, Д-димеру, визначення співвідношення рівня альбуміну до креатиніну в сечі); інструментальні (доплерЕхо-КГ, коронарографія), імуноферментний аналіз (концентрація в сироватці крові цистатину С); статистичні методи, в повному обсязі об'єктивні, високоінформативні та адекватні до поставлених завдань.

Наукові результати дослідження висвітлені у 18 наукових працях, у тому числі: 7 статей (4 - одноосібні) у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, з них 2 статті в виданнях, які індексуються в наукометричній базі SCOPUS та 11 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб: «Оптимізація курації хворих з розповсюдженими захворюваннями внутрішніх органів з урахуванням генетичних, функціональних, метаболічних чинників, психічного статусу, параметрів якості життя та фармакоекономічних показників», № державної реєстрації 0121U108280. Здобувачка є одним із співвиконавців цієї роботи.

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

У роботі дисертанткою доповнено дані щодо функціонального стану нирок характеристик серцево-судинної системи у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. Уперше доведено, що у понад 70% пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI), що були госпіталізовані для проведення ургентної реваскуляризації на початку дослідження рівень рШКФ становив <60 мл/хв/1,73м². Згідно розподілу на категорії рШКФ CKD-EPI Cystatyn C

встановлено, що лише 12,9% осіб зі STEMI мали нормальний рівень, всі інші менше 60 мл/хв/1,73м². Вперше відмічено, що розрахунок величини ШКФ за рівнем креатиніну в мкмоль/л (формула СКD-EPI) супроводжується суттєвим збільшенням пацієнтів з нормальною ШКФ >60 мл/хв/1,73м² і зменшенням кількості пацієнтів зі зниженою ШКФ – 44-30 та ШКФ <30 мл/хв/1,73м². Та, навпаки, використання розрахунку ШКФ за рівнем цистатину С в мг/л у плазмі крові (формула СКD-EPI Cystatin C) суттєво зменшує кількість пацієнтів з нормальною ШКФ (>60 мл/хв/1,73м²) та збільшує кількість пацієнтів з ШКФ <45 мл/хв/1,73 м².

Уперше доведено, що із зниженням рівня рШКФ на основі креатиніну збільшується кількість осіб з САК >30 мг/ммоль. У пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73м² та САК >30 мг/ммоль достовірно частіше діагностовано багатосудинне ураження за даними КВГ, яке має прямий кореляційний зв'язок з летальністю, віком пацієнтів, розмірами правого передсердя та лівого передсердя, САК, наявністю АВ-блокади II-III ступеня в гострому періоді, тривалістю ЦД понад 5 років, тривалістю АГ понад 20 років.

Вперше показано, що на 3-ю добу після ургентної реваскуляризації у пацієнтів STEMI збільшення величини креатиніну $\geq 10\%$ від вихідного рівня зареєстровано в третини пацієнтів. Показано, що у пацієнтів із зниженням функціональних показників нирок достовірно більше було чоловіків та не було достовірної різниці за віком. Відмічається достовірно більше осіб з ЦД II типу, різними формами ФП, більшим ІМТ, рівнем ТрІ, СРП, нижчою ФВ ЛШ, більшим ЛП та ВТМ. Уперше показано, що погіршення функціонального стану нирок не має зв'язку з вихідним рівнем креатиніну та цистатину С. Продемонстровано, що незалежними предикторами розвитку гострого враження нирок у пацієнтів з ІМ є величина ШКФ, розрахована за СКD-EPI Cystatin C у 1-у добу, розмір ЛП в мм за даними ЕхоКГ і рівень гемоглобіну крові в г/л у 1-у добу.

Все 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 286 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і елевацією сегмента ST (STEMI), які були ургентно госпіталізовані в КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології” упродовж 2021-2024 років.

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 біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 6 від 08.12.2021 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 та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Для вирішення поставлених у роботі завдань, дисертантом вибрано сучасні та адекватні високоінформативні клінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, статистичні методи дослідження.

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 ІМ шляхом вивчення функціонального стану нирок, визначеного на основі розрахунку рШКФ за рівнем креатинину і цистатину С, оцінки співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (САК), встановлення зв'язків ниркової дисфункції із різними статевими, віковими, клінічними, інструментальними і біохімічними показниками, з'ясування чинників, які асоційовані з госпітальною смертністю, та виділення предикторів розвитку гострого порушення функції нирок після коронарних втручань.

Дисертантом розроблено комплексний підхід до оцінки та прогнозування перебігу ІМ з елевацією сегмента ST, запропоновано новий підхід до верифікації предикторів розвитку гострого порушення функції нирок після коронарних втручань.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота написана гарною українською мовою, на 274 сторінках машинописного тексту (199 сторінок основного тексту), ілюстрована 57 таблицями, 23 рисунками. Дисертація побудована за класичною схемою: складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 332 джерела, із них 23 кирилицею та 309 – 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 верифікації прогностичних

маркерів перебігу ІМ залежно від функціонального стану нирок серед хворих, зі STEMI із подальшою реваскуляризацією інфаркт-залежної коронарної артерії. Дисертант демонструє перспективність застосування цистатину С, як додаткового маркеру для підвищення точності прогнозування перебігу захворювання у 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.

Третій розділ наукової роботи присвячений вивченню функціонального стану нирок та співвідношення альбумін до креатиніну в сечі у пацієнтів із STEMI залежно від різних статеві-вікових і клінічних характеристик. Розділ складається із трьох підрозділів, в яких ретельно представлено результати: проаналізовано величини ШКФ, розрахованої різними методами, залежно від статеві-вікових і клінічних характеристик. Розділ містить 15 таблиць, ілюстрований 8 рисунками.

У четвертому розділі автор зосереджується на аналізі особливостей анатомічного ураження коронарних артерій та порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки в пацієнтів з STEMI в залежності від стану функціонування нирок. Так, підрозділ 4.1 присвячений саме особливостям анатомічного ураження коронарних артерій залежно від величини ШКФ, розрахованої різними методами; 4.2 – змінам внутрішньосерцевої гемодинаміки в аналогічному розподілі, а 4.3 – характеристиці лабораторних показників в досліджуваній категорії пацієнтів. Розділ містить 9 таблиць та 3 рисунки.

В п'ятому розділі дисертантка аналізує померлих у гострому періоді ІМ пацієнтів в розрізі супутньої патології; ускладнень, що виникли та величини

ураження коронарних артерій, а також лабораторних маркерів. Розділ містить 5 таблиць та 3 рисунки.

Шостий розділ присвячений змінам функціонального стану нирок у пацієнтів зі STEMI на 3-ю добу спостереження (6.1) та виділенню незалежних предикторів погіршення функції нирок в такій категорії пацієнтів (6.2). Розділ проілюстрований 12 таблицями та 4 рисунками.

«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 наукового дослідження впровадженні у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3; застосовуються у лікувальному процесі відділення гострих станів, відділення для хворих на інфаркт міокарда Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології, м.Вінниці, відділення інвазивної кардіології та інтервенційної радіології № 1 КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.

Рекомендується подальше впровадження результатів дослідження в навчальних процес та клінічну практику. Також за результатами НДР рекомендую видати монографію адресовану студентам старших курсів ЗВО

медичного профілю, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям терапевтичного профілю.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Унікальність дисертаційної роботи Бронюк Анни Людмили Володимирівни становить 90,28%. Порушень академічної доброчесності, ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних не виявлено.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час роботи над дисертацією Бронюк Анни Людмили Володимирівни виникли деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

- У роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою.
- Окремі таблиці, що містяться в розділі власних результатів, є досить обширними та переповненими цифрами, що дещо ускладнює їх сприйняття.
- Результати дослідження можуть бути більш широко впроваджені в роботу профільних відділень практичної охорони здоров'я та 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 цистатину С на серцево-судинну систему 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 виникнення летального випадку в гострому періоді ІМ, якщо аналізувати ті фактори, які Ви вивчали в своїй роботі ?
3. Чи варто, на Вашу думку, повторювати визначення рівня цистатину С в обраного контингенту пацієнтів (коли і з якою кратністю)?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Бронюк Анни Людмили Володимирівни на тему «Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда після реваскуляризації залежно від функціонального стану нирок», 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 - підвищити ефективність прогнозування перебігу STEMI у пацієнтів, яким проведена ургентна реваскуляризація, шляхом вивчення функціонального стану нирок, визначеного на основі розрахунку рШКФ за рівнем креатиніну і цистатину С, оцінки співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, встановлення зв'язків ниркової дисфункції із різними статевими, віковими, клінічними, інструментальними і біохімічними показниками, з'ясування чинників, які асоційовані з госпітальною смертністю, та виділення предикторів розвитку гострого порушення функції нирок після коронарних втручань.

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 зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка 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, професор

Підпис

Г. Ілащук
Начальник відділу к...
Буковинського державного медичного університету



Г. Ілащук

Тетяна ІЛАЩУК

Тетяна Ілащук