

РЕЦЕНЗІЯ

Скляркової Олени Євгенівни,

докторки медичних наук, доцентки кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти

ДНТ «Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького» на дисертаційну роботу **Баган Ульяни Романівни** на тему «**Ефективність черезшкірних коронарних втручань при гострому інфаркті міокарда у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу: відновлення перфузії міокарда, клінічні особливості післяінфарктного періоду**», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина до Вченої ради ДФ 35.600.151, ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Науковий керівник: професорка, докторка медичних наук, професорка кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» **Світлик Галина Володимирівна.**

Актуальність теми дослідження. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається однією з провідних причин смертності у світі, що зумовлено високою ймовірністю розвитку ускладнень, які становлять безпосередню загрозу життю. Клінічний перебіг ГІМ часто ускладнюється гострою серцевою недостатністю (відповідно до класифікації Killip I–IV), різноманітними аритміями, порушеннями провідності, розривами міокарда, тромбоемболічними подіями, утворенням внутрішньосерцевих тромбів або формуванням гострих аневризм. Окрім цього, можливий розвиток синдрому Дресслера та ранньої постінфарктної стенокардії. Визначальну роль у виникненні зазначених ускладнень відіграють коморбідні стани та чинники ризику, серед яких артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, а також поведінкові фактори, зокрема куріння, низька фізична активність, ожиріння та надмірне споживання алкоголю.

Досягнення у сфері діагностики (зокрема впровадження високочутливих тропонінів — hsTn), оптимізація медичної логістики та розширення можливостей інтервенційної кардіології сприяли зменшенню частки STEMI у структурі серцево-судинної патології в економічно розвинених країнах. Водночас проблема значної внутрішньолікарняної летальності при STEMI залишається невирішеною, особливо серед пацієнтів із кардіогенним шоком, що підкреслює необхідність подальшого вдосконалення лікувальних підходів.

Сучасна терапія STEMI базується на принципі якнайшвидшого відновлення коронарного кровоплину, однак проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) може супроводжуватися розвитком феномену сповільненого кровоплину (ФСК), який обумовлений порушенням функції мікроциркуляторного русла. Цей стан має суттєве прогностичне значення, оскільки асоціюється з підвищеним ризиком серцевої недостатності, повторних коронарних подій, ремоделювання міокарда та зростанням показників смертності.

Пандемія COVID-19 істотно погіршила загальні показники здоров'я населення. Ураження міокарда при коронавірусній інфекції має складний багатокомпонентний характер і включає пряму цитотоксичну дію вірусу, імунозапальні механізми, розвиток ендотеліальної дисфункції, а також порушення гемостазу з переважанням гіперкоагуляції та пригніченням фібринолізу. Поєднання цих процесів створює умови для формування як запального, так і ішемічного ушкодження міокарда.

Водночас значення перенесеної інфекції COVID-19 як фактора ризику несприятливого перебігу при різних захворюваннях, зокрема при ГІМ, наразі залишається недостатньо з'ясованим.

Дисертаційне дослідження Баган Ульяни Романівни присвячене оптимізації діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19 та піддавались первинному ЧКВ із стентуванням інфарктпов'язаної коронарної артерії (ІПКА), з врахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда й особливостей перебігу післяінфарктного періоду та з визначенням їх ролі у формуванні близького й віддаленого прогнозу, що визначає **актуальність**

дослідження у контексті підвищення ефективності лікування та поліпшення коротко- і довгострокового прогнозу цієї категорії пацієнтів.

Відповідно до мети роботи, сформульовано 6 завдань, для розв'язання яких у проспективне дослідження, згідно критеріїв включення й виключення, залучено 155 пацієнтів, госпіталізованих з приводу STEMI і 30 практично здорових осіб.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Баган Ульяни Романівни є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертант. Тема дисертації затверджена на засіданні кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 330 від 08.09.2021) та на засіданні факультетської вченої ради ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 346 від 22.09.2022).

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота повністю відповідає актуальним вимогам до структури та змісту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 279 сторінках друкованого тексту, основний текст займає 176 сторінок, ілюстрований 43 таблицями та 24 рисунками. Список використаних джерел налічує 311 посилань, з них 21 кирилицею та 290 латиницею. Назва роботи достовірно відображає її зміст.

У **вступі** обгрунтовано актуальність, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, сформульовані наукові гіпотези.

У першому розділі узагальнено сучасні дані щодо патогенезу, клінічного перебігу та прогнозу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST із акцентом на вплив перенесеної інфекції COVID-19, ефективність реперфузії, роль системного запалення, процеси ремоделювання міокарда та розвиток аритмій.

Другий розділ містить детальний опис дизайну дослідження, методології формування груп, критеріїв включення/виключення та сучасних методів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень.

Третій розділ присвячено з'ясуванню активності системного запалення та проявів СН (згідно з вмістом у крові маркера СН NT-proBNP) у пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19. Враховували динаміку цих показників на стаціонарному етапі лікування та упродовж амбулаторного спостереження (до 6 тижнів з моменту госпіталізації). Розділ містить чіткі дані, таблиці та графіки, що підкріплюють висновки.

Розділ 4 присвячений аналізу структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів із STEMI – за результатами ЕхоКГ дослідження в першу-другу добу госпіталізації, з врахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії, а також наявності у хворих перенесеного COVID-19 та інших чинників ризику. Простежено також динаміку ехокардіографічних показників упродовж 6 тижнів лікування, з врахуванням застосування в складі комплексної терапії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

П'ятий розділ присвячений аналізу аритмій, зареєстрованих під час ДМ ЕКГ в пацієнтів із STEMI упродовж 24 годин після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії, а також через 6 тижнів спостереження, з врахуванням наявності перенесеної коронавірусної хвороби та ефективності відновлення перфузії міокарда.

Розділ 6 присвячений визначенню ризиків, які супроводжують перебіг STEMI у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу, а також встановленню предикторів виникнення ускладнень в цієї категорії хворих.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» опрацьовано та коректно написано порівняння результатів власного дослідження з даними міжнародної літератури. Висновки повністю відповідають встановленим завданням.

Дисертаційна робота відзначається цілісністю викладу, внутрішньою логікою побудови та аргументованістю висновків. Отримані результати є науково обґрунтованими, мають достатній рівень новизни, теоретичної та практичної цінності. Матеріали дослідження впроваджені в клінічну практику, а також використані в освітньому процесі закладів вищої медичної освіти та системи післядипломної підготовки лікарів.

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів. Результати представленої Баган Ульяни Романівни дисертаційної роботи містять багато елементів наукової новизни. Авторкою уперше показано, що перенесений COVID-19 асоціюється з формуванням мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів із STEMI після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії навіть за умов досягнення оптимального епікардіального кровоплину. Встановлено, що поєднання АГ, ЦД та ожиріння у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі пов'язане з дефіцитом мікросудинної перфузії незалежно від поширеності коронарного ураження, тоді як сам факт перенесеного COVID-19 не впливає на кількість уражених коронарних артерій, але модифікує ефективність відновлення мікроциркуляції.

Розширено уявлення про патогенез COVID-асоційованого STEMI: показано значення взаємодії системного запалення та гемодинамічного перевантаження як ключових чинників порушення мікрovasкулярної реперфузії. Встановлено, що у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі ремоделювання міокарда більшою мірою визначається системним запаленням і нейрогуморальною активацією, тоді як у хворих без COVID-19 — станом мікрovasкулярної перфузії.

Показано, що персистенція підвищених рівнів NT-proBNP у постковідних пацієнтів із мікросудинною дисфункцією асоціюється з підвищеним ризиком формування хронічної серцевої недостатності, тоді як за відсутності COVID-19 стабільні значення цього маркера відображають сприятливі умови відновлення

за умови повної реперфузії. Водночас встановлено, що недостатня реперфузія ($MBG \leq 2$) пов'язана з несприятливим ремоделюванням лівого шлуночка, а наявність цукрового діабету додатково підвищує ризик концентричної гіпертрофії.

Уперше показано, що у пацієнтів із STEMI та перенесеним COVID-19 формується більш виражене структурно-функціональне ураження міокарда вже у ранній післяінфарктний період, а за умов недостатньої мікроваскулярної реперфузії частіше спостерігаються прояви легеневої гіпертензії.

Встановлено, що електрична нестабільність міокарда зберігається навіть при повній реперфузії, однак при недостатньому відновленні мікроциркуляції значно зростає частота та тяжкість аритмій. Показано, що у пацієнтів після COVID-19 аритмогенез більшою мірою пов'язаний із системним запаленням і нейрогуморальною активацією, тоді як у хворих без COVID-19 — із станом мікроваскулярної перфузії та функцією лівого шлуночка.

Визначено, що розвиток серцевої недостатності у постковідних пацієнтів асоціюється переважно з рівнем NT-proBNP, тоді як у пацієнтів без COVID-19 більш вагомим є фактор часу до реперфузії. Показано, що тромботичні ускладнення у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі пов'язані із системним запаленням і гіпоперфузією, тоді як у хворих без COVID-19 — з ангиографічними характеристиками ураження. Доведено позитивний вплив інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ2) на процеси ремоделювання міокарда в обох групах пацієнтів.

Практичне значення представленої роботи. Результати дисертаційного дослідження мають вагоме практичне значення, оскільки обґрунтовують доцільність стратифікації пацієнтів з перенесеним COVID-19 та недостатньою мікроваскулярною реперфузією у групу високого ризику розвитку ускладнень і формування хронічної СН. Виявлення цієї категорії хворих дозволяє оптимізувати клінічне ведення шляхом більш раннього прогнозування несприятливого перебігу та індивідуалізації лікувальної тактики. Такі пацієнти потребують більш інтенсивного динамічного спостереження з оцінкою маркерів нейрогуморальної активації та своєчасної корекції медикаментозної терапії

відповідно до клінічного стану. Показники ефективності мікроваскулярної реперфузії (зокрема значення MBG) після первинного ЧКВ із стентуванням інфарктпов'язаної коронарної артерії доцільно враховувати при стратифікації ризику, визначенні прогнозу та формуванні персоніфікованих підходів до лікування пацієнтів зі STEMI.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділень кардіологічного профілю Львівської та Волинської областей. Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО, а також терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Особистий внесок здобувачки. Здобувачкою особисто проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз сучасних літературних джерел за темою дисертаційної роботи. Авторка самостійно здійснила відбір пацієнтів із STEMI, брала участь в організації та проведенні комплексного клінічного, лабораторного й інструментального обстежень, а також у проспективному спостереженні за хворими. Здобувачкою власноруч сформовано електронну базу даних, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Дисертантка самостійно підготувала рукопис дисертації та наукові публікації за темою роботи, виконала інтерпретацію результатів дослідження, а спільно з науковим керівником сформулювала висновки та розробила практичні рекомендації.

Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 20 наукових праць, з них 9 статей у фахових наукових виданнях України (з яких 1 стаття – в періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 4 статті в інших періодичних виданнях України, 7 тез у матеріалах науково-практичних конференцій і національних та міжнародних конгресів. Публікації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертації. Права співавторів публікацій не порушені, конфлікт інтересів відсутній.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. У науковій роботі Баган Ульяни Романівни не виявлено порушень принципів академічної доброчесності. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату констатувала оригінальність текстових даних, поданих у роботі.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використані у дослідженні матеріали і методи повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Дослідження проводилося на репрезентативній вибірці з 155 пацієнтів і 30 осіб контрольної групи. Чітко визначені критерії включення і виключення. Методи досліджень є сучасними, інформативними та адекватними до поставлених завдань. В дисертації представлено ґрунтовний статистичний аналіз отриманих результатів. Головні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані, ґрунтуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Слід відмітити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту та оформлення дисертаційної роботи не виявлено. Виявлені незначні орфографічні, стилістичні та пунктуаційні неточності не впливають на наукову цінність і практичне значення роботи, що підтверджує високий рівень її підготовки та змістову завершеність.

Разом із тим, слід зазначити, що при оцінці активності системного запалення та ризиків тромботичних ускладнень дисертанткою не було повною мірою враховано статус вакцинації пацієнтів. Це обмеження не применшує наукової цінності роботи, проте в умовах пандемічного періоду 2022–2025 років фактор вакцинації міг виступати додатковим чинником впливу на рівні СРП та клінічний перебіг STEMI у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Також доцільним було б чіткіше розмежувати пацієнтів із пост-COVID міокардитом у критеріях виключення, оскільки його патофізіологічні прояви можуть суттєво впливати на

рівні NT-proBNP та структурно-функціональний стан міокарда, що досліджувалися в роботі.

Втім, зазначені дискусійні моменти не заперечують значущості отриманих результатів, а лише вказують на шляхи подальшої деталізації впливу постковідних станів на результати реваскуляризації та прогноз пацієнтів.

З метою наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на питання:

1) Чи проводилася диференційна діагностика між ішемічним пошкодженням та постковідним міокардитом у пацієнтів із суттєво підвищеним рівнем NT-proBNP та атиповим перебігом STEMI?

2) Ви зазначили, що ефект інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу був менш вираженим у постковідних пацієнтів. Чи може це свідчити про необхідність специфічної протизапальної терапії для цієї групи, окрім стандартного лікування серцевої недостатності?

3) Як ви пояснюєте відсутність статистичної достовірності ($p > 0,05$) у частоті виникнення феномена *no-reflow* та аритмій, незважаючи на ваші припущення про особливий вплив COVID-19 на ці показники?

Висновок. Дисертаційна робота Баган Ульяни Романівни «Ефективність черезшкірних коронарних втручань при гострому інфаркті міокарда у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу: відновлення перфузії міокарда, клінічні особливості післяінфарктного періоду» за своєю актуальністю, методичним рівнем виконання роботи, обсягом матеріалу, науковою новизною, ступенем обґрунтованості положень, практичною значимістю отриманих результатів, повнотою їх викладу в опублікованих роботах, відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 (зі змінами) та наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка Баган Ульяна

Романівна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина».

Рецензент:

докторка медичних наук, доцентка кафедри

сімейної медицини, кардіології та

медицини невідкладних станів

факультету післядипломної освіти

ДНТ «Львівський національний

медичний університет

імені Данила Галицького»



Олена СКЛЯРОВА

Олена СКЛЯРОВА

свідчую *м. Київ, Чер. 1.1*
Провідний фахівець
відділу кадрів
ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"