

РЕЦЕНЗІЯ

Кандидата медичних наук, доцента кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Беша Дмитра Ігоровича про дисертаційну роботу Ковальчука Ростислава Андрійовича «Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії», що подана у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.122, створену згідно з наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 3525-з від 25.02.2025 року на підставі рішення Вченої ради ЛНМУ імені Данила Галицького № 2-ВР від 25.02.2025 року для офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Основною причиною смертності населення на сьогодні продовжує залишатись гострий коронарний синдром. Ризик смерті є особливо високим при виникненні гострого інфаркту міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI), на ґрунті тотальної оклюзії коронарної артерії (КА). Внутрішньогоспітальну летальність при STEMI значно знизило проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) із стентуванням інфарктпов'язаної КА (ІПКА), однак смертність серед таких пацієнтів продовжує залишатись у межах 4-6 %, що створює підґрунтя для пошуку більш досконалих алгоритмів ведення цих хворих, з врахуванням чинників ризику (ЧР), наявних в кожному конкретному випадку.

Перебіг STEMI значно погіршує артеріальна гіпертензія (АГ), однак особливості її впливу на близький і віддалений прогноз пацієнтів на сьогоднішній день розкриті недостатньо, що й зумовило **актуальність дисертаційного дослідження та доцільність його проведення.**

Метою роботи стала оптимізація діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів зі STEMI за наявності артеріальної гіпертензії, які

піддавались первинному черезшкірному коронарному втручанню (ПЧКВ) із стентуванням інфарктпов'язаної коронарної артерії, на основі з'ясування особливостей (у порівнянні з іншими ЧР – цукровим діабетом (ЦД), перенесеним COVID-19 та ожирінням) порушень ритму і провідності серця, ремоделювання міокарда, проявів серцевої недостатності (згідно з вмістом у крові мозкового натрійуретичного пептиду, NT-proBNP), активності системного запалення (згідно з вмістом у крові С-реактивного протеїну, СРП) і визначення їх ролі у формуванні близького та віддаленого прогнозу.

Відповідно до мети роботи дисертантом сформульовано 5 завдань, для розв'язання яких у проспективне дослідження, згідно критеріїв включення й виключення, залучено 126 пацієнтів із STEMI. Основну групу склали 95 хворих із STEMI та АГ, групу порівняння - 31 пацієнт із STEMI без АГ.

Перебіг захворювання дисертант оцінював за наявності й інших ЧР – цукрового діабету (ЦД), перенесеного COVID-19 та ожиріння, з метою з'ясування вкладу кожного з них у формування клінічних проявів STEMI.

Дослідження проводилось на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького упродовж 2021-2024 рр. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з приводу STEMI у відділенні кардіології та реперфузійної терапії Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», а також в інфарктному та кардіологічному відділеннях КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

Автором застосовані високоінформативні **методи дослідження** – лабораторні (з визначення вмісту у крові NT-proBNP і СРП), інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, коронарна ангіографія, ДМ ЕКГ), статистичного аналізу (із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм).

Дисертація викладена на 216 сторінках друкованого тексту, з яких 126 сторінок займає основний текст. Робота містить всі необхідні структурні елементи. В анотації (українською та англійською мовами) наявна інформація про актуальність теми дослідження, мету й завдання роботи,

залучені групи пацієнтів та застосовані методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, їх впровадження в лікувальний та навчальний процес.

За матеріалами дисертації **опубліковано 16 наукових праць**, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України (з яких 1 стаття – в періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 3 статті в інших періодичних виданнях України, 1 стаття в закордонному періодичному виданні, 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій і національних та міжнародних конгресів.

У **Вступі** автор викладає актуальність проведеного дослідження, його новизну і практичне значення, зазначає свій особистий внесок у роботу та відсутність конфліктів інтересів щодо праць, написаних у співавторстві. Автором представлено апробацію результатів роботи на вітчизняних та міжнародних форумах. Відмічено також, що дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, співвиконавцем якої є здобувач.

Огляд літератури (розділ 1) містить інформацію про сучасний стан проблеми менеджменту пацієнтів зі STEMI. Дисертант аналізує особливості клінічних проявів STEMI за наявності АГ, особливу увагу приділяючи аритміям, що супроводжують перебіг хвороби, геометрії серця, доцільності моніторингу таких показників як NT-proBNP і СРП. Автор розкриває можливості впливу на клінічні особливості STEMI і прогноз пацієнта різних ЧР, а також характеризує місце інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ2) в комплексному лікуванні хворих. Літературні джерела, опрацьовані здобувачем (262 посилання, з них 94 кирилицею та 168 латиницею), охоплюють праці як вітчизняних, так і закордонних авторів і достатньо представлені даними сучасних досліджень.

У **розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** дисертантом представлені дані про місце проведення та дизайн дослідження, наведені критерії включення у дослідження та критерії виключення, детально описані

застосовані методи обстеження пацієнтів та аналізу отриманих результатів, подана загальна характеристика обстежених пацієнтів, згідно якої можна зробити висновок, що пацієнти досліджуваних груп, а також групи практично здорових осіб були співставними за віком і статтю.

Результати власних досліджень викладені дисертантом у чотирьох розділах.

Розділ 3 «Особливості порушень ритму і провідності серця у пацієнтів зі STEMI та супутньою артеріальною гіпертензією» присвячений аналізу результатів ДМ ЕКГ, проведеного упродовж 24 год після стентування ІПКА та через 6 тижнів з моменту виникнення STEMI.

Автором з'ясовано особливості суправентрикулярних та шлуночкових порушень ритму, найчастішими серед яких були передчасні скорочення (екстрасистоли, ЕС); їх середня кількість у пацієнтів з АГ достовірно перевищувала відповідну в осіб без АГ. За наявності АГ та COVID-19 в анамнезі ЕС доволі часто реєструвались у вигляді пар, триплетів, бігемінії, тригемінії; спостерігались також епізоди тахікардій – суправентрикулярної та шлуночкової.

Дисертант зазначає, що отримані результати є свідченням електричної нестабільності міокарда, вказують на ризик виникнення загрозливих для життя аритмій та важливість проведення, поряд з реваскуляризацією міокарда, оптимального медикаментозного.

Серед порушень провідності упродовж ДМ ЕКГ реєструвались лише поодинокі випадки АВ блокади 1-го і 2-го ступеня (М I),

Автором відмічено, що кількість аритмій, як суправентрикулярних, так і шлуночкових, через 6 тижнів з моменту виникнення STEMI суттєво зменшується, отже, зменшується й ризик виникнення аритмій, що можуть загрожувати життю пацієнта.

У розділі 4 «Структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів зі STEMI та супутньою АГ» дисертантом проведений аналіз геометрії серця при поступленні пацієнтів у стаціонар (перша-друга доба перебування в стаціонарі, після стентування ІПКА) та через 6 тижнів

спостереження. Встановлено, що в пацієнтів з АГ при поступленні у стаціонар ехокардіографічні показники гірші, ніж у хворих без АГ.

Досліджуючи геометрію ЛШ, автор з'ясовує, що маніфестація ІМ у пацієнтів з АГ характеризується наявністю патологічного ремоделювання ЛШ: у 32,63 % випадків спостерігалась концентрична гіпертрофія ЛШ, у 26,31 % осіб – концентричне, а в 2,11 % ексцентричне ремоделювання ЛШ. Нормальна геометрія ЛШ відмічена лише в 38,95 % хворих.

Дисертант зазначає, що кращим є стан міокарда ЛШ в пацієнтів без АГ: у 51,61 % цих хворих було відмічено нормальну геометрію ЛШ, в 9,68 % – концентричне й у 3,23 – ексцентричне ремоделювання ЛШ; у 35,48 % осіб спостерігалась концентрична гіпертрофія ЛШ.

Автором відмічено, що патологічне ремоделювання міокарда (з переважанням концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання ЛШ) сприяє гіршій динаміці ехокардіографічних показників (зокрема діаметра висхідної аорти, КДР ЛШ, розмірів ПШ) упродовж раннього післяінфарктного періоду, в порівнянні з хворими без АГ.

Дисертант підкреслює, що загрозливим для перебігу STEMI виявився перенесений COVID-19. Цей ЧР показав себе конкурентоспроможним щодо патологічного ремоделювання міокарда стосовно такого ЧР як АГ.

У розділі наведено також особливості динаміки показників ЕхоКГ у пацієнтів, які в складі загальноприйнятої терапії отримували іНЗКТГ2 – дапагліфлозин або емпагліфлозин. Дисертантом відмічено їх позитивний вплив на показники ЕхоКГ.

Розділ 5 «Значення показників натрійуретичного пептиду та С-реактивного протеїну у пацієнтів із STEMI за наявності АГ та інших чинників ризику» присвячений аналізу динаміки рівнів зазначених показників упродовж 6 тижнів спостереження, з врвхуванням наявності в хворих АГ та інших ЧР.

Дисертантом з'ясовано, що у пацієнтів зі STEMI вже в 1-у добу захворювання наявні ранні прояви СН (згідно значень NT-proBNP) та суттєво зростає активність системного запалення (згідно значень СРП). Вираженість

цих змін відчутно посилює коморбідна патологія - АГ, ЦД, ожиріння, а також перенесений COVID-19. Пріоритетними серед зазначених ЧР є АГ, ЦД та перенесений COVID-19.

Статистично значущий кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП за наявності АГ, ЦД та перенесеного COVID-19 дав підставу автору розглядати СРП у досліджуваних пацієнтів як ранній маркер виникнення серцевої недостатності.

Автор вважає за важливе підкреслити, що перенесений COVID-19, згідно з результатами дослідження, виявився конкурентоспроможним – щодо проявів СН й активності системного запалення з таким ЧР як АГ.

У цьому ж розділі дисертант з'ясовує позитивний вплив на динаміку NT-proBNP та СРП застосування в складі комплексного лікування іНЗКТГ2.

У розділі 6 **«Особливості перебігу раннього та віддаленого післяінфарктного періодів; предиктори виникнення ускладнень»** дисертант характеризує несприятливі події, які спостерігались у досліджуваних пацієнтів під час госпіталізації та на амбулаторному етапі.

Так, на стаціонарному етапі лікування ускладнення виникли в 14 (11,11 %) пацієнтів (у 7 жінок і 7 чоловіків), серед яких слід відмітити такі як ФШ, асистолія, гостра СН (Killip III), рецидив ішемії міокарда (без підвищення рівня тропонінів), рецидив ІМ, ШТ; 6 (4,76 %) пацієнтів померло (2 чоловіки та 4 жінки). Автор підсумовує, що практично всі ускладнення виникали за наявності АГ як самостійного ЧР, а також при її поєднанні з іншими ЧР – перенесеним COVID-19 (найчастіше), ЦД, ожирінням.

Досліджувані пацієнти спостерігались упродовж 6 місяців з моменту виникнення STEMI. Повторні госпіталізації з приводу кардіоваскулярних подій достовірно частіше спостерігались у пацієнтів з АГ ($p < 0,0001$). У цих же пацієнтів була наявна тенденція до частіших повторних госпіталізацій з приводу некардіоваскулярної патології ($p = 0,2018$).

ROC-аналіз дав можливість дисертанту виділити предиктори несприятливого перебігу STEMI, ними виявились наступні показники при госпіталізації пацієнтів: вміст у крові NT-proBNP – щодо передбачення

виникнення гострої СН (Killip III) на стаціонарному етапі лікування; ФВ ЛШ – щодо повторних госпіталізацій з приводу кардіальних подій; вміст у крові СРП – щодо повторного інфаркту міокарда.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить підсумки автора щодо отриманих результатів та їх інтерпретацію в контексті даних, отриманих іншими авторами, що дає підставу стверджувати, що власне дослідження дисертанта характеризується науковою новизною і має важливе практичне значення. Свої досягнення автор узагальнює у висновках і практичних рекомендаціях, які є обґрунтованими та чітко сформульованими.

Наукова новизна роботи. Результати дослідження характеризуються науковою новизною. У дисертаційній роботі розширено наукову уяву щодо особливостей клінічних проявів STEMI за наявності АГ. Вперше, згідно з результатами ДМ ЕКГ, встановлено, що в пацієнтів з АГ середня кількість надшлуночкових та шлуночкових ЕС достовірно вища, ніж у хворих без АГ. Вперше з'ясовано, що за наявності АГ, а також перенесеного COVID-19 виникають ШЕ високих градацій (за класифікацією В. Lown і М. Wolff): пари, триплети, бігемінії, тригемінії, «пробіжки», «R на T», епізоди нестійкої ШТ, що створює ризик появи в цих хворих загрозливих для життя аритмій: ШТ, ФШ – безпосередньої причини зупинки кровообігу та смерті. Встановлено, що кількість аритмій, як суправентрикулярних, так і шлуночкових, через 6 тижнів з моменту маніфестації STEMI суттєво зменшується, знижуючи ризик виникнення аритмій, що можуть загрожувати життю пацієнта. Вперше відмічено, що перенесений COVID-19, поряд з АГ, є чинником несприятливого перебігу STEMI.

Доповнено наукові дані щодо особливостей структурно-функціонального ремоделювання міокарда в пацієнтів зі STEMI та АГ. Встановлено, що практично у кожного четвертого пацієнта з АГ при маніфестації STEMI наявне концентричне ремоделювання, а в кожного третього – концентрична гіпертрофія ЛШ, що сприяє гіршій динаміці ехокардіографічних показників

(зокрема діаметра висхідної аорти, КДР ЛШ, розмірів ПШ) упродовж раннього післяінфарктного періоду, в порівнянні з хворими без АГ.

Вперше з'ясовано, що серед пацієнтів, які перенесли COVID-19, більш ніж у $\frac{3}{4}$ осіб при виникненні STEMI наявне патологічне ремоделювання ЛШ: майже в половини хворих реєструється концентрична гіпертрофія, практично в третини осіб – концентричне ремоделювання ЛШ, що супроводжується значнішим зниженням ФВ ЛШ ($p=0,2975$) та менш вираженим її покращенням в ранній післяінфарктний період ($p=0,0011$), у порівнянні з пацієнтами з АГ.

Вперше встановлено, що застосування ІНЗКТГ2 в складі комплексного лікування пацієнтів зі STEMI сприяє, згідно з показниками ЕхоКГ, покращенню геометрії серця, з достовірним зменшенням ТЗС ЛШ ($p<0,0001$) та тенденцією до зменшення діаметра висхідної аорти ($p=0,0659$) і розмірів ЛП ($p=0,1179$) упродовж 6 тижнів спостереження.

Доповнено наукові дані щодо ранніх проявів СН та системного запалення в пацієнтів зі STEMI за наявності АГ та інших чинників ризику. Встановлено, що в пацієнтів зі STEMI вже в 1-у добу захворювання наявні ранні прояви СН (згідно значень NT-proBNP) та суттєво зростає активність системного запалення (згідно значень СРП). Вираженість цих змін відчутно посилює коморбідна патологія - АГ, ЦД, ожиріння, а також наявність в анамнезі COVID-19. Пріоритетними серед зазначених ЧР є АГ, ЦД та перенесений COVID-19.

Вперше встановлено, що між значеннями NT-proBNP та СРП при виникненні STEMI існує статистично значущий кореляційний зв'язок, що дає підставу розглядати СРП у таких пацієнтів як ранній маркер виникнення серцевої недостатності.

Вперше з'ясовано, що перенесений COVID-19 є конкурентоспроможним з таким ЧР як АГ щодо проявів СН й активності системного запалення.

Вперше встановлено, що застосування ІНЗКТГ2 в складі комплексного лікування пацієнтів із STEMI та АГ сприяє зменшенню проявів СН (згідно динаміки значень NT-proBNP) й активності системного запалення (згідно рівня СРП).

Встановлено, що зростання значень NT-proBNP при виникненні STEMI є статистично значущим предиктором появи гострої СН (Killip III) на стаціонарному етапі лікування (порогове значення NT-proBNP – 2,10 нг/мл). З'ясовано, що ФВ ЛШ в день поступлення у стаціонар є статистично значущим предиктором повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярних подій (порогове значення ФВ ЛШ – 57,00 %), а підвищення рівня СРП - статистично значущим предиктором повторного інфаркту міокарда (порогове значення СРП - 8,09 МО/мл).

Доведено, що за наявності несприятливого перебігу ІХС доцільним є проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії, виявлення якої вимагає оптимізації лікувальної тактики.

Практичне значення роботи. Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, вказуючи на важливість врахування наявної в пацієнтів із STEMI артеріальної гіпертензії як ЧР несприятливого перебігу раннього та віддаленого післяінфарктного періоду, що вимагає адекватного контролю АТ на етапах стаціонарного й амбулаторного спостереження. Важливим для практичної медицини є з'ясування вагомості щодо впливу на прогноз пацієнтів із STEMI перенесеної коронавірусної хвороби – цей ЧР виявився конкурентоспроможним з таким ЧР як АГ.

Результати дослідження розкривають доцільність визначення вмісту в крові NT-proBNP та СРП з метою контролю за ефективністю менеджменту пацієнтів, які перенесли STEMI. Цінним щодо визначення прогнозу пацієнтів із STEMI є проведення ДМ ЕКГ упродовж 24 год після стентування ІІКА (з метою виявлення провісників виникнення загрозливих для життя аритмій) та оцінка структурно-функціонального стану міокарда.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділення інтервенційної радіології та відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин Лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання м. Львова; відділення інтервенційної радіології (рентгенохірургічний блок) та інфарктного відділення КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-

діагностичний кардіологічний центр»; відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії та відділення кардіології Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології; кардіологічне відділення КНП «Сокальська районна лікарня».

Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі сімейної медицини ФПДО і кафедрі терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Обґрунтованість і достовірність отриманих наукових результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі Ковальчука Р.А., є достовірними та обґрунтованими. Вони забезпечені достатньою кількістю обстежених пацієнтів, базуються на високому науково-методичному рівні обстежень з використанням інформативних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження достатньо оприлюднені та обговорені на науково-практичних форумах.

Зауваження

1. Зустрічаються окремі орфографічні та стилістичні помилки, які слід усунути.
2. Бажано зменшити за обсягом виклад огляду літератури.
3. Висновки та практичні рекомендації значні за об'ємом та вимагають більш інформативного викладу.

Запитання

1. Які, на Вашу думку, безпосередні патогенетичні механізми виникнення реперфузійних аритмій у пацієнтів зі STEMI після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного коронарного втручання?
2. Які компоненти комплексного медикаментозного лікування здатні попередити виникнення в пацієнтів зі STEMI загрозливих для життя аритмій?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць Ковальчука Ростислава Андрійовича дає підстави для висновку про те, що його дисертаційна робота на тему «Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Світлик Галини Володимирівни та представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеним науковим дослідженням, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення і вирішує актуальне науково-практичне завдання кардіології щодо покращення тактики ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Дисертаційна робота Ковальчука Р. А. повністю 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, та профілю спеціалізованої Вченої ради ДФ 35.600.122, а її автор, Ковальчук Ростислав Андрійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я».

Рецензент:

доцент кафедри сімейної медицини,
кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, к. мед. н., доцент

Підпис  **Беш Д. І.**



ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

