

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету на дисертаційну роботу Ковальчука Ростислава Андрійовича «Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.122, створену згідно наказу 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»**

### **Обґрунтування вибору теми дослідження**

Ішемічна хвороба серця на сьогодні є основною причиною смертності населення в більшості країн світу. Ризик смерті є особливо високим при виникненні гострого коронарного синдрому, зокрема гострого інфаркту міокарда (ІМ), за наявності якого на стаціонарному етапі лікування в нашій країні помирає більше 10 % осіб. І хоча широке застосування інвазивних методів лікування значно покращило перебіг ІМ, госпітальна летальність серед пацієнтів, яким проводилась реваскуляризація міокарда, наближається до 4-6 %. Серед причин такого розвитку подій пізнє звернення пацієнта за медичною допомогою, а також коморбідність, яка суттєво погіршує результати лікування.

Одним із провідних серцево-судинних факторів ризику, пов'язаних з ішемічною хворобою серця, є системна артеріальна гіпертензія (АГ) (Zhou et al., 2021). Приблизно 25% населення світу страждає на АГ, і вона може бути тихою вбивцею, оскільки в більшості випадків перебігає безсимптомно. Наукові дослідження показують, що наявність або відсутність АГ змінює захворюваність і смертність у пацієнтів, госпіталізованих з ГКС (Wilson, 1997). Сучасні дані Національного реєстру серцево-судинних даних (NCDR) Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry–Get With The Guidelines (GWTG) демонструють поширеність АГ 65,2% серед пацієнтів із STEMI та 79,2% серед пацієнтів із NSTEMI (ACTION Registry–GWTG звіт за перший квартал 2012 р.). Поширеність АГ помітно зростає з віком серед

пацієнтів з ГКС, причому рівень поширеності гіпертензії приблизно вдвічі зростає серед осіб старше 75 років, порівняно з особами віком менше 45 років (Frazier et al., 2005).

Численні дослідження показали, що АГ в анамнезі була пов'язана зі збільшенням частоти несприятливих наслідків після ІМ, таких як інсульт, серцева недостатність і серцево-судинна смерть. Збільшення частоти ІМ або раптової смерті у пацієнтів із АГ може бути пов'язане з кількома факторами, такими як пошкодження ендотелію, атеросклероз, інсулінорезистентність, гіпертрофія лівого шлуночка та шлуночкові аритмії (Rakugi H, 2016). У дослідженні КАМІR при багатофакторному аналізі АГ в анамнезі незалежно сприяла вищій внутрішньолікарняній смертності пацієнтів з ІМ, але не однорічній смертності. Це було пов'язано не з попередньою артеріальною гіпертензією, а із співіснуванням інших факторів ризику (похилий вік, високий клас за Кілліпом, багатосудинне захворювання). Багатосудинні захворювання та комплексні ураження при коронарографії є одними з факторів, які, як було доведено, пов'язані з несприятливими результатами у пацієнтів з гіпертензією (D'Ascenzo F, 2011).

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню особливостей перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), які піддавались первинному (без попереднього тромболізісу) черезшкірному коронарному втручання (ЧКВ) із стентуванням інфарктпов'язаної коронарної артерії (ІПКА).

***Отже, тема роботи актуальна, а проведення дослідження є доцільним для практичної медицини.***

***Мета дослідження*** передбачала оптимізацію діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із STEMI та супутньою АГ – на основі з'ясування особливостей порушень ритму і провідності серця, ремоделювання міокарда, проявів серцевої недостатності (СН) (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.

Результати порівнювались з відповідними за наявності інших чинників ризику (ЧР), таких як цукровий діабет (ЦД), перенесений COVID-19 та ожиріння.

Для досягнення мети дослідження **сформульовано 5 завдань**, згідно яких автор з'ясовує характер аритмій, що виникали в досліджуваних пацієнтів, особливості ремоделювання міокарда, динаміку рівнів NT-proBNP та СРП, особливості клінічного перебігу STEMI на стаціонарному й амбулаторному етапах, критерії несприятливого прогнозу.

У проспективне дослідження, згідно критеріїв включення й виключення, залучено 126 пацієнтів – 95 осіб з АГ (основна група) та 31 пацієнт без цієї патології (група порівняння). Групу контролю склало 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з пацієнтами досліджуваних груп.

Для виконання поставлених завдань дисертант застосовує **сучасні й інформативні методи дослідження**, серед яких лабораторні, з визначенням вмісту у крові NT-proBNP та СРП; інструментальні – ехокардіографія (ЕхоКГ), добовий моніторинг (ДМ) ЕКГ; статистичний аналіз, із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм.

**Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**  
Наукові праці здобувача за темою дисертації представлені 10 статтями і 6 тезами. Основні наукові результати роботи опубліковані в 6 статтях у наукових фахових виданнях України, з яких 1 стаття – в періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus. Наукові праці апробаційного характеру представлені 6 тезами в матеріалах науково-практичних конференцій і національних та міжнародних конгресів. Серед праць, які додатково відображають наукові результати дисертації, 3 статті в інших періодичних виданнях України та 1 стаття в закордонному періодичному виданні.

Дисертаційне дослідження є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ держреєстрації 0120U105778), а дисертант є співвиконавцем окремих розділів роботи.

## Наукова новизна отриманих результатів досліджень

Дисертаційне дослідження характеризується науковою новизною. Зокрема, досить інформативними виявились результати добового моніторингу ЕКГ, який проводився впродовж 24 год після стентування ІПКА. Дисертант з'ясовує, що в пацієнтів із STEMI впродовж першої доби після первинного ЧКВ виникають аритмії, як надшлуночкові, так і шлуночкові (ЕС, епізоди тахікардій), що свідчить про електричну нестабільність міокарда. Автор встановлює, що в пацієнтів з АГ, а також з перенесеним COVID-19 шлуночкові аритмії виникають достовірно частіше, ніж за наявності інших ЧР, у цих же пацієнтів реєструються ШЕ високих градацій, що створює ризик появи в таких хворих загрозливих для життя аритмій.

Важливим здобутком автора є також дані щодо геометрії серця при маніфестації STEMI: як виявилось, практично у кожного четвертого пацієнта з АГ наявне концентричне ремоделювання, а в кожного третього – концентрична гіпертрофія ЛШ, що сприяє гіршій динаміці ехокардіографічних показників упродовж раннього післяінфарктного періоду, в порівнянні з хворими без АГ. В той же час, дисертантом 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 половині хворих реєструється концентрична гіпертрофія, практично в третині осіб – концентричне ремоделювання ЛШ, що супроводжується значнішим зниженням ФВ ЛШ та менш вираженим її покращенням в ранній післяінфарктний період, у порівнянні з пацієнтами з АГ.

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), що є виразнішим за наявності АГ та інших ЧР. Відмічений статистично значущий кореляційний зв'язок між значеннями NT-proBNP та СРП при виникненні STEMI, що дало підставу автору розглядати СРП як ранній маркер виникнення серцевої недостатності.

Дисертант відмічає позитивний вплив застосування іНЗКТГ2, в складі комплексного лікування пацієнтів зі STEMI, на структурно-функціональний стан міокарда, прояви СН та активність системного запалення.

Автором вперше з'ясовано, що перенесений COVID-19 є конкурентоспроможним з таким ЧР як АГ щодо патологічного ремоделювання міокарда, проявів СН та активності системного запалення.

Досягненням дисертанта є також виділення предикторів виникнення ускладнень на стаціонарному етапі лікування та у віддалений післяінфарктний період.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, оскільки вказують на важливість врахування в перебігу STEMI та визначенні прогнозу пацієнтів несприятливого впливу АГ та інших ЧР, серед яких особливо вагомим виявився перенесений COVID-19.

Результати дослідження розкривають доцільність визначення вмісту в крові NT-proBNP та СРП з метою контролю за ефективністю лікування пацієнтів, які перенесли STEMI. Цінним щодо визначення ризику появи у пацієнтів із STEMI загрозливих для життя аритмій є проведення ДМ ЕКГ упродовж 24 год після стентування ІПКА, з метою виявлення провісників цих аритмій.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність низки відділень кардіологічного профілю Львівської та Волинської областей; теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

### **Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації**

Загальний обсяг дисертації складає 216 сторінок, з яких 126 займає основний текст. Дисертація містить всі необхідні структурні елементи. Анотація викладена українською та англійською мовами, в ній автор представляє коротку інформацію про своє дослідження, характеризуючи актуальність теми, мету й завдання роботи, групи пацієнтів, залучених в дослідження, застосовані методи дослідження. Дисертант наводить також найвагоміші отримані результати, відмічає їх наукову новизну та практичне значення, впровадження в лікувальний та навчальний процес.

У *Вступі* автором подано актуальність дослідження, його новизну і практичне значення, відмічено особистий внесок у роботу, відсутність конфліктів інтересів щодо праць, написаних у співавторстві, наведена апробація результатів дослідження на вітчизняних і міжнародних форумах.

*Розділ 1 містить огляд літератури* за темою дисертації. Автор надає відомості про загальний стан проблеми STEMI, зокрема в пацієнтів з АГ, акцентуючи на важливості інтервенційних втручань щодо покращення прогнозу пацієнтів. Дисертант аналізує важливість моніторингу ЕхоКГ-показників та значень біомаркерів NT-proBNP і СРП в оцінці перебігу STEMI та корекції лікувальної тактики, підкреслює важливість добового моніторингу ЕКГ для визначення ризику виникнення загрозливих для життя аритмій. Особлива увага автора зосереджена на чинниках ризику, які здатні суттєво погіршувати перебіг STEMI. Джерела літератури налічують 262 посилання, з яких 94 кирилицею та 168 латиницею. Проаналізовані здобувачем праці – це роботи вітчизняних та закордонних авторів, в яких у достатній мірі представлені результати сучасних наукових досліджень.

У *розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»* дисертант наводить дані про дизайн дослідження, місце його проведення, характеризує критерії включення в дослідження та критерії виключення. Автор зазначає, що важливим критерієм включення в дослідження було стентування ІПКА упродовж 24 год з моменту виникнення симптомів, з повним відновленням кровоплину (TIMI-3), а також первинне, без попереднього тромболізису, ЧКВ. У цьому ж розділі дисертант аналізує наявні в пацієнтів, окрім АГ, чинники ризику, які враховувались при проведенні дослідження – такі як ЦД, перенесений перенесений COVID-19 та ожиріння. Здобувачем детально описані також методи обстеження, які застосовувались при проведенні дослідження.

У чотирьох наступних розділах дисертації здобувач аналізує отримані власні результати.

У *розділі 3 «Особливості порушень ритму і провідності серця у пацієнтів зі STEMI та супутньою артеріальною гіпертензією»* представлена характеристика аритмій, які спостерігались у досліджуваних пацієнтів під час

ДМ ЕКГ. Моніторування ЕКГ (упродовж 24 год) проводилось двічі: зразу ж після стентування ІПКА та через 6 тижнів з моменту виникнення STEMI.

Аналіз виявлених аритмій проводився в основній групі пацієнтів – з АГ. Отримані результати дисертант порівнював із відповідними в осіб без АГ, а також з даними за наявності інших ЧР – ЦД, перенесеного COVID-19 та ожиріння, з метою з'ясування значущості кожного із зазначених ЧР.

Автор підсумовує, що упродовж 24 год після стентування ІПКА реєструються як суправентрикулярні, так і шлуночкові порушення ритму. Серед надшлуночкових аритмій найчастіше спостерігались екстрасистоли (ЕС), середня кількість яких в одного пацієнта була достовірно найвищою за наявності ожиріння (558,3 (318,0;789,0)) і достатньо високою у хворих, які перенесли COVID-19 (205,8 (46,7;188,4)) та мали АГ (185,0 (33,7;260,5)). Дисертант зазначає, що в пацієнтів з АГ кількість ЕС була достовірно вищою, ніж без її наявності (98,0 (22,3;160,4)), а за наявності АГ та COVID-19 в анамнезі ЕС реєструвались у вигляді триплетів, бігемінії, тригемінії; у хворих з цими ж ЧР спостерігались також «пробіжки» ЕС і пароксизми суправентрикулярної тахікардії.

Серед шлуночкових порушень ритму найчастішими були теж передчасні скорочення – шлуночкові екстрасистоли (ШЕ); середня їх кількість у пацієнтів з АГ та з перенесеним COVID-19 (884,6 (96,0;986,0) і 712,1 (125,0;846,5) відповідно) достовірно переважала таку в пацієнтів без АГ, а також з ЦД та ожирінням. Реєструвались пари, триплети ШЕ, а у випадку АГ та перенесеної коронавірусної хвороби – бігемінії, тригемінії, ШЕ «R на T», «пробіжки» ШЕ та пароксизми шлуночкової тахікардії.

Дисертант робить висновок, що електрична нестабільність міокарда зберігається після його реваскуляризації, що вказує на важливість оптимального медикаментозного лікування, з метою попередження появи в пацієнтів несприятливих подій.

Щодо порушень провідності, то вони спостерігались лише у семи випадках і були представлені атріовентрикулярною блокадою 1 та 2 ступеня (Мобітц I).

Дисертантом відмічено достовірне зменшення кількості аритмій через 6 тижнів спостереження.

У розділі 4 «*Структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів зі STEMI та супутньою артеріальною гіпертензією*» здобувач аналізує результати ЕхоКГ-дослідження, проведеного після стентування ІПКА (перша-друга доба госпіталізації), і з'ясовує, що ремоделювання міокарда в пацієнтів зі STEMI у великій мірі визначається наявністю АГ, а також такого ЧР як перенесений COVID-19. Так, практично в кожного четвертого пацієнта з АГ наявне концентричне ремоделювання, а в кожного третього – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ). В той же час, за наявності перенесеного COVID-19 концентрична гіпертрофія реєструвалась майже в половини хворих, концентричне ремоделювання – практично в третини осіб. У пацієнтів із зазначеними ЧР спостерігалась гірша динаміка ехокардіографічних показників упродовж періоду спостереження, а в осіб з COVID-19 в анамнезі автором відмічена тенденція до нижчої, ніж за наявності АГ, фракції викиду (ФВ) ЛШ при виникненні STEMI, а також до менш вираженого її покращення в ранній післяінфарктний період.

Дисертант досліджує особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів, які в складі комплексного лікування отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) – дапагліфлозин або емплагліфлозин. Автором відмічений позитивний вплив іНЗКТГ2 на динаміку показників ЕхоКГ.

У розділі 5 «*Значення показників натрійуретичного пептиду та с-реактивного протеїну у пацієнтів із STEMI за наявності артеріальної гіпертензії та інших чинників ризику*» автор аналізує в досліджуваних пацієнтів прояви СН (згідно значень NT-proBNP) та активність системного запалення (згідно значень СРП). Дисертант з'ясовує, що виникнення STEMI супроводжується появою СН та зростанням активності системного запалення, чому сприяють наявні в пацієнта ЧР, зокрема такі як АГ, ЦД та перенесений COVID-19.



Відмічено існування достовірного кореляційного зв'язку між NT-proBNP та СРП в 1-й день захворювання в пацієнтів з АГ, ЦД та перенесеним COVID-19, що дало можливість автору підсумувати, що СРП у цієї категорії хворих можна розглядати, поряд з NT-proBNP, раннім маркером виникнення СН.

Важливим досягненням дисертанта є з'ясування позитивного впливу на прояви СН й активність системного запалення застосування в складі комплексного лікування іНЗКТГ2.

***Розділ 6 «Особливості перебігу раннього та віддаленого післяінфарктного періодів; предиктори виникнення ускладнень»*** присвячений аналізу перебігу STEMI на стаціонарному етапі та результатам амбулаторного спостереження за пацієнтами впродовж 6 місяців з моменту виникнення ІМ.

Дисертант відмічає, що на виникнення ускладнень та повторні госпіталізації з приводу кардіальних подій суттєво впливає супутня патологія, зокрема АГ, а також перенесений COVID-19. Проведення регресійного аналізу дало можливість автору встановити предиктори виникнення несприятливих подій у близький та віддалений післяінфарктний період. Виявились, що зростання значень NT-proBNP при виникненні STEMI – статистично значущий предиктор появи гострої СН (Killip III) на стаціонарному етапі лікування (порогове значення 2,10 нг/мл); зниження ФВ ЛШ в день поступлення у стаціонар – статистично значущий предиктор повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярних подій (порогове значення 57,00 %); підвищення рівня СРП при виникненні STEMI – статистично значущий предиктор повторного інфаркту міокарда (порогове значення 8,09 МО/мл).

***У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»*** дисертант підсумовує отримані результати, порівнює власні досягнення з досягненнями інших авторів і стверджує, що виконане дослідження актуальне, містить наукову новизну і має практичне значення для охорони здоров'я.

Основні досягнення викладені автором у висновках, які є обгрунтованими та доступно сформульованими, а також відображені у практичних рекомендаціях.

**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 сучасних та інформативних методів дослідження. Отримані результати подані в описовому вигляді, опрацьовані статистично, ілюстровані 21 таблицею та 30 рисунками.

Результати дослідження достатньо оприлюднені та обговорені на науково-практичних конференціях та конгресах.

### **Зауваження**

Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації немає.

1. Наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки.
2. Наявні окремі технічні помилки в формуванні таблиць
3. Доцільно для розрахунку ШКФ використовувати виключно формулу CKDI-EPI, а в випадках супутньої фібриляції передсердь – формулу Cockcroft-Gault, відповідно до рекомендацій KDIGO 2024.

Проте, ці недоліки не мають суттєвого значення та впливу на наукову і практичну суть роботи.

### **Запитання**

1. Через який час від появи симптомів проходилося ЧКВ у Ваших пацієнтів?
2. Чи спостерігались випадки серцево-судинної смерті серед пацієнтів Вашої вибірки на амбулаторному етапі спостереження?
3. Які головні механізми кардіопротективного впливу інгібіторів НЗКТГ 2 типу Вам відомі?

### **Висновок**

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 із гострим коронарним синдромом на тлі артеріальної гіпертензії шляхом вивчення клінічних особливостей, структурно-функціонального стану міокарда, проявів серцевої недостатності та активності запального процесу.

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 р. №44, Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 № 502 про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, 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».

**Офіційний опонент:**

**завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, д. мед. н., професор**

**Сергій ФЕДОРОВ**



<b>ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ</b>	
СТУПІНЬ РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
24	23 2025 р.
Підпис	<i>[Signature]</i>
Прізвище	<i>Ковальчук</i>