

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента**

**доктора медичних наук, старшого дослідника,**

**професора кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії**

**Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,**

**Руденка Сергія Анатолійовича**

**на дисертаційну роботу Марушка Євгена Юрійовича «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією: діагностика та лікування», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук**

**за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія**

**Актуальність теми дисертаційного дослідження.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) досі є критичною медико-соціальною проблемою, оскільки впевнено лідирує серед причин інвалідності, високої смертності та погіршення якості життя людей. Навіть попри стрімку еволюцію медикаментозного лікування, кардіохірургії та інвазивних методів, велика кількість пацієнтів і надалі відчуває симптоми ішемії міокарда. Це відбувається навіть тоді, коли у них немає суттєвих звужень великих коронарних артерій або коли реваскуляризація пройшла успішно. Такі хворі є однією з найскладніших груп у клінічній практиці, адже класична діагностика не завжди здатна виявити справжню природу їхніх скарг.

Останнім часом погляди на патогенез хронічної ІХС суттєво переглянуті. Крім традиційного атеросклерозу судин серця, усе частіше причиною ішемії визнають коронарну мікрovasкулярну дисфункцію (КМД). Окрему увагу медиків привертають синдроми INOCA та ANOCA, за яких пацієнт має всі клінічні ознаки ішемії, але без звуження епікардіальних артерій. Через це таким пацієнтам часто не ставлять правильний діагноз або призначають терапію, яка не впливає на першопричину хвороби.

Проте роль порушень у мікроциркуляторному руслі актуальна не лише для пацієнтів без обструктивного атеросклерозу. Сучасні дослідження доводять, що саме КМД нерідко викликає повторні напади стенокардії після успішного стентування чи шунтування, що сильно знижує ефективність операцій та погіршує життя хворих. Попри важливість цієї проблеми, чіткі стандарти діагностики мікросудинних порушень досі відсутні, а пошук дієвих схем лікування все ще триває.

З огляду на зазначене, дисертаційна праця Є.Ю. Марушка є вчасною, актуальною та має суттєву науково-практичну цінність. Здобувач здійснив усебічний аналіз сучасних патогенетичних механізмів виникнення ішемії міокарда на тлі коронарної мікроваскулярної дисфункції та визначив її роль у структурі хронічної ІХС. Окрему увагу в роботі приділено вивченню взаємозв'язку мікросудинних порушень із розладами вуглеводного обміну та психоемоційним статусом хворих, а також розробці новітніх лікувально-діагностичних алгоритмів.

Ключовою перевагою рецензованої роботи є її комплексний характер. Об'єктом дослідження стали не лише особи із синдромом ІНОСА, а й пацієнти, у яких ішемічна симптоматика персистує навіть після успішного проведення хірургічної чи інтервенційної реваскуляризації. Завдяки такому всеохопному підходу автору вдалося сформуванати системне бачення місця мікроваскулярної дисфункції в патології серця.

Достовірність висновків дисертації підкріплена репрезентативною клінічною вибіркою. Автор проаналізував дані 730 пацієнтів, які проходили обстеження на базі профільного кардіологічного центру протягом тривалого часу. Значний обсяг матеріалу дозволив забезпечити високу статистичну точність розрахунків, детально вивчити окремі субпопуляції хворих та запропонувати вагомі й обґрунтовані рекомендації для клінічної практики.

Отже, напрям дисертаційного дослідження цілковито узгоджується із сучасним вектором розвитку кардіохірургії та кардіології. Робота

відзначається глибоким науковим, прикладним і соціальним складниками, а саме дослідження є затребуваним та актуальним.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Оцінюючи рівень доведеності наукових тез, підсумків та прикладних порад, що представлені у дисертаційній праці Марушка Євгена Юрійовича, необхідно зазначити високу системність наукового пошуку. Точно окреслена мета, правильно поставлені орієнтири та продумана архітектура дослідження формують концептуальну єдність і неподільність наукової роботи.

Встановлена мета є конкретною, цілком відповідає актуальним запитам практичної кардіології та кардіохірургії, а також закономірно впливає з критичного огляду поточних наукових відомостей. Визначені орієнтири комплексно охоплюють ключові складові розвідки, охоплюючи аналіз походження коронарної мікроvasкулярної дисфункції та завершуючись перевіркою результативності розроблених терапевтичних схем.

Задля реалізації запланованого плану здобувач застосував передову систему клініко-лабораторних, інструментальних і математичних технологій аналізу даних. Об'єктом вивчення стали 730 хворих, що являє собою вагомий масив медичної інформації для здійснення наукової праці відповідного масштабу. Достатній обсяг досліджуваної сукупності, довготривалий моніторинг і методично правильне групування піддослідних дозволили сформувати математично обґрунтовані результати, забезпечивши суттєву аргументованість підсумкових положень.

Важливою позитивною рисою праці виступає всебічність діагностичних процедур. Вчений не зупинився на загальноприйнятому вивченні характеристик магістральних коронарних судин, а впровадив передові інструменти оцінки функціональних можливостей серцевого кровообігу. Було проведено вимірювання коронарного резерву, виконано навантажувальну ехокардіографію з дипіридамолом, оцінку деформації міокарда, інвазивні тестування під час ангіографії серця, а також моніторинг

ментального здоров'я осіб за допомогою стандартизованих тестів-опитувальників.

Вагомим досягненням дисертаційного дослідження є структуроване вивчення різноманітних чинників виникнення кисневого голодування серцевого м'яза. Дослідник аргументовано доводить, що прояви хвороби у пацієнтів без явного звуження великих судин серця спричиняються не лише мікросудинними збоями чи спазмами, а й дисбалансом між енергетичними запитами міокарда та його кровопостачанням через потовщення стінок лівого шлуночка і порушення його розслаблення. Зазначена концепція суттєво збагачує теперішні теоретичні погляди на природу ішемічного ураження серця.

Наукова оригінальність дисертаційного дослідження відображена передусім у системному аналізі архітектури чинників виникнення кисневого голодування міокарда у пацієнтів із синдромом INOCA. Дослідником уперше на основі репрезентативної вибірки хворих з'ясовано питому вагу мікросудинних порушень кровотоку, ангіоспастичної стенокардії та інших патогенетичних факторів ішемії, що відіграє вагому роль у модернізації існуючих діагностичних стандартів.

Вагомим теоретичним здобутком представленої праці є виявлення детермінованих залежностей між коронарною мікроваскулярною дисфункцією, збоями в метаболізмі вуглеводів та деструктивними змінами психоемоційного стану у вигляді тривожних розладів. Наведені дані суттєво поглиблюють профільні наукові погляди на природу формування цієї патології, а також створюють передумови для реалізації принципів індивідуалізованої терапії зазначеного контингенту хворих.

Окремого наукового інтересу набуває аналіз чинників тривалого збереження ознак ішемічного ураження серця після проведення тотального ендovasкулярного або відкритого хірургічного відновлення кровотоку. Вчений аргументовано відобразив зазначені у підсумках положення на високому теоретико-методологічному рівні, а сама робота відзначається

стрункою архітектонікою, системним викладом інформації та належною доведеністю всіх сформульованих тез, узагальнень і прикладних порад.

Наукова мета розвідки визначена методично правильно і повною мірою відображає актуальні запити сучасної практичної кардіології та кардіохірургії. Окреслені дослідником дев'ять завдань перебувають у чіткому логічному взаємозв'язку, охоплюють ключові вектори аналізованої проблематики та гарантують всебічне виконання намічених цільових орієнтирів.

Об'єкт і предмет наукового пошуку детерміновані конкретно та повністю узгоджуються зі спрямованістю дисертаційної праці. Окремої позитивної оцінки заслуговує всебічний підхід до формування когорт піддослідних, який дав змогу вивчити специфіку коронарної мікроваскулярної дисфункції як у хворих без значущого звуження магістральних судин серця, так і в осіб після ефективного ендovasкулярного або відкритого відновлення кровотоку міокарда.

Вагомим здобутком цієї праці виступає репрезентативний обсяг медичних спостережень. До аналітичної вибірки увійшли 730 осіб, з яких 680 пацієнтів із діагнозом хронічної ішемічної хвороби серця та 50 суб'єктів контрольної групи. Зазначений масштаб досліджуваної сукупності гарантує високу математичну точність аналізу і дозволяє трактувати одержані результати як переконливі та статистично обґрунтовані.

Методологічна база дослідження цілком відповідає сучасним світовим стандартам. Науковцем залучено диверсифіковану систему клініко-лабораторних, функціональних, апаратних і математичних технологій. Спільно зі стандартними діагностичними процедурами впроваджено ангіографію серця зі стимуляційними тестами, навантажувальну ультразвукову діагностику серця з дипіридамолом, розрахунок показників коронарного резерву, оцінку деформації серцевого м'яза, валідовані тести-опитувальники, а також передові інструменти біостатистики. Інтегральне

використання цих взаємопов'язаних методик дозволило автору здійснити глибокий аналіз етіологічних чинників кисневого голодування серця.

Окремого інтересу заслуговує детально опрацьована архітектоніка наукової розвідки. Здобувач не обмежився виключно констатацією клінічних параметрів піддослідних, а систематично вивчив патогенетичні чинники виникнення мікросудинних порушень серця, виявив тригери, пов'язані з їхньою появою, деталізував результативність різноманітних варіантів фармакотерапії та охарактеризував підсумки лікувальних заходів у пролонгованому часовому вимірі.

Математико-статистичне опрацювання інформаційного масиву реалізовано шляхом залучення інноваційних алгоритмів варіаційної статистики, кореляційного, регресійного та дисперсійного моделювання. Обрані аналітичні інструменти цілком релевантні специфіці досліджуваних параметрів, що гарантує валідність сформульованих узагальнень і нівелює ймовірність хибних результатів.

Індивідуальний складник у діяльності здобувача є очевидним. Дослідник особисто здійснив критичний огляд актуальних наукових джерел, заклав теоретичний фундамент праці, окреслив її цільові орієнтири, спланував методологію, організував селекцію когорти пацієнтів, сформував цифрові масиви даних, виконав статистичні обчислення, а також узагальнив ключові тези, підсумки та прикладні рекомендації. Зазначена кількість самостійно реалізованих етапів повною мірою задовольняє критерії, встановлені для кваліфікаційних праць докторського рівня.

У підсумку, висновки виконаного наукового пошуку є цілком аргументованими, оскільки базуються на передовій методологічній основі, верифіковані математичним інструментарієм і мають високий ступінь доказовості.

**Оцінка змісту, наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату та основних положень дисертації**

Дисертаційне дослідження Марушка Євгена Юрійовича на тему «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією: діагностика та лікування» характеризується класичною для медичних наукових праць архітектонікою, виконане в академічному стилі українською мовою із правильним, обґрунтованим і системним застосуванням актуального понятійно-термінологічного апарату.

Текст рукопису розміщений на 272 сторінках машинописного тексту. Структура дисертації охоплює вступну частину, аналітичний огляд наукових першоджерел, виклад матеріалів та інструментів дослідження, 4 розділи з детальним описом власних аналітичних даних, узагальнювальне обговорення результатів, підсумкові висновки та прикладні рекомендації, бібліографічний покажчик, а також 2 додатки. Список літературних джерел займає 26 сторінок і містить 250 найменувань, серед яких 33 праці опубліковано кирилицею та 217 — латиницею. Ілюстративний матеріал представлений 56 таблицями та 41 рисунком.

В АНОТАЦІЇ у лаконічній та інформативній формі відображено сутність і своєчасність обраного наукового напрямку, окреслено цільові орієнтири та завдання, наведено методологічну схему пошуку (ретро- та проспективний етапи, розподіл хворих на підгрупи), описано ключові результати, їхнє теоретичне новаторство і прикладну цінність, зокрема створення та верифікацію клінічного алгоритму курування осіб із мікросудинною стенокардією.

У ВСТУПІ послідовно доведено актуальність досліджуваної тематики, встановлено мету і завдання наукового пошуку, чітко детерміновано об'єкт (хворі на ІХС без суттєвих оклюзійно-стенотичних змін вінцевих судин, а також особи з вираженим коронарним атеросклерозом, які перенесли ендovasкулярне або відкрите відновлення перфузії міокарда) та предмет дослідження (стратегія медичного супроводу пацієнтів із феноменом ІНОСА), подано опис залученого діагностичного інструментарію. Конкретно сформульовано наукову новизну, теоретичні положення та практичну

значущість одержаних відомостей, відображено результати їхнього публічного обговорення і практичного застосування у системі охорони здоров'я, а також окремо виділено індивідуальну частку виконаної здобувачем роботи.

Перший розділ роботи під назвою «СУЧАСНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ ЩОДО ПОШИРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК КОРОНАРНОЇ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ПАЦІЄНТІВ» репрезентує структуроване критичне вивчення актуальної наукової літератури щодо поширеності ІХС, тригерних чинників та інноваційних терапевтичних стратегій, включаючи рентгенендоваскулярні та відкриті кардіохірургічні втручання. Особливий акцент зроблено на вивченні патофізіологічних і клінічних проявів порушень вуглеводного обміну та деструктивних змін психоемоційної сфери, а також їхнього потенційного впливу на загальний анамнез ІХС та специфіку перебігу мікросудинної стенокардії. Системне узагальнення друкованих джерел дало змогу досліднику не лише визначити сучасний стан розробки вказаного питання, а й конкретизувати невирішені наукові аспекти, що визначило спрямованість і послідовність власного наукового пошуку.

Другий розділ праці «Матеріал та методи дослідження» містить детальну інформацію про архітекtonіку наукового експерименту та масив клінічних спостережень. Описані у дисертації розвідки реалізовані на базі відділення кардіометаболічних та супутніх захворювань Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Загальна вибірка охоплює 730 осіб, які перебували на етапі діагностики та лікування в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у часових межах з січня 2016 року по грудень 2024 року. Із цієї когорти у 680 (93,2%) суб'єктів було діагностовано ішемічну хворобу серця, причому наявність кисневого голодування міокарда верифікована за

допомогою об'єктивних інструментальних тестів (навантажувальні проби або стрес-ехокардіографія). Решта 50 (6,8%) пацієнтів мали есенціальну артеріальну гіпертензію та склали контрольну групу порівняння. У цьому фрагменті роботи також наведено вичерпний опис залучених клініко-лабораторних та інструментальних методик, алгоритмів оцінки ступеня коронарного атеросклерозу, моделей прогнозування ризиків та інструментів математичної статистики (зокрема, оцінки сурогатних маркерів та катамнестичного спостереження), що забезпечує методологічну верифікацію та повторюваність наукового пошуку.

Третій розділ «ШЕМИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (ІНОСА)» Присвячено детальному вивченню архітектоніки та патофізіологічних факторів формування мікросудинної стенокардії у обстеженої когорти пацієнтів. У межах цієї глави відображено питому вагу мікросудинних порушень кровотоку та ангіоспастичних явищ як етіологічних чинників розвитку ІХС за відсутності критичного оклюзійно-стенотичного ураження коронарного русла. Здобувачем науково обґрунтовано взаємозалежність між маніфестацією мікросудинної стенокардії та поширеністю порушень вуглеводного обміну й деструктивних змін психоемоційного стану у вигляді генералізованої тривоги.

У четвертому розділі «КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРОВОДИЛОСЯ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ» черговим кроком наукового пошуку став комплексний аналіз мікросудинних порушень кровотоку у осіб, які перенесли планову ендоваскулярну ангіопластику зі стентуванням. Спираючись на одержані відомості, дослідник сформував клінічний алгоритм діагностичного супроводу осіб із тривалим збереженням ознак кисневого голодування серцевого м'яза після завершеного інтервенційного відновлення перфузії міокарда.

П'ятий розділ зосереджений на вивченні чинників персистенції ішемічних явищ у хворих із множинним атеросклеротичним ураженням вінцевих судин після перенесеного відкритого кардіохірургічного втручання (коронарного шунтування), а також на оцінці результативності впровадження терапевтичної схеми корекції коронарної мікроваскулярної дисфункції з урахуванням наявності генералізованих тривожних розладів.

Глава «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» забезпечує системну інтеграцію матеріалів усіх попередніх етапів роботи, демонструючи закономірний перехід від ретроспективної верифікації наявних медичних стандартів до створення та апробації оптимізованої стратегії курування пацієнтів із патологією мікроциркуляторного русла. Наукове синтезування реалізовано на високому методологічному рівні, підсумкові узагальнення є повністю обґрунтованими й закономірно впливають із первинних аналітичних даних, що підтверджує високу аналітичну компетентність здобувача.

Вагомою перевагою рецензованого рукопису є чітка внутрішня архітектоніка, що повністю відповідає визначеним цільовим орієнтирам та завданням наукової розвідки: кожен підрозділ виступає послідовним продовженням попереднього та завершується лаконічними резюме, які обґрунтовують перехід до наступного аналітичного етапу. Матеріал викладено систематизовано та в академічній манері, текст відповідає сучасним мовним нормам, а табличний і графічний матеріал структурований згідно з чинними регламентами та коректно візуалізує отримані результати.

Основні положення дисертації достатньою мірою відображено в опублікованих наукових працях, що наведені у розділі «Список опублікованих праць за темою дисертації».

Стиль викладення в авторефераті дисертації (зміст якого узгоджується з наведеною в рукописі структурою дослідження, основними результатами, висновками та практичними рекомендаціями) є ідентичним основним

положенням дисертації, що забезпечує цілісність та завершеність представленої кваліфікаційної роботи.

### **Зауваження до дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота Марушка Є.Ю., є завершеним, самостійним та високоякісним науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні. Робота справляє позитивне враження як за обсягом проведених досліджень, так і за глибиною аналізу отриманих результатів. Водночас окремі положення дисертації можуть бути предметом наукової дискусії та заслуговують на додаткове обговорення.

1. Важливим доповненням до інформативності роботи було б проведення більш тривалого проспективного спостереження за пацієнтами після завершення лікування саме з точки зору оцінки ризику рецидиву підвищеного рівня загальної тривожності, як провокуючого фактору мікрovasкулярної стенокардії.

2. В роботі не відображене лікування дисглікемії, при доведеному в дисертації їх значенні як фактора ризику мікрovasкулярної стенокардії. Б важливим доповненням було би відображення терапевтичного втручання для лікування порушення вуглеводного обміну та відображення динаміки перебігу мікрovasкулярної стенокардії на фоні покращення метаболічного статусу пацієнтів

Зазначені зауваження мають виключно рекомендаційний та дискусійний характер, жодним чином не применшують наукової та практичної цінності виконаної роботи і не впливають на її загальну позитивну оцінку.

### **Запитання до здобувача**

1. Чи потребують на Вашу думку всі пацієнти із встановленим тривожним розладом обстеження щодо можливої індукованої коронарної ішемії міокарду?

2. Чи проводили ви дослідження інших препаратів в лікуванні коронарної мікрovasкулярної дисфункції, наприклад ранолазин або пролонговані нітрати?

3. Чи достатньо на Вашу думку проведення КТ коронарографії для визначення відсутності значимих уражень коронарних артерій на сучасному етапі?

### ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією: діагностика та лікування», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною самостійною науково-дослідницькою працею, виконаною на високому сучасному науковому та клінічному рівні. У роботі вирішено важливу наукову проблему, що має істотне значення для кардіології, інтервенційної кардіології, серцево-судинної хірургії та практичної охорони здоров'я України, — мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів без значимого ураження коронарних артерій або після їх повної реваскуляризації інтервенційним або хірургічним шляхом.

За своєю актуальністю, рівнем методичного опрацювання, новизною отриманих результатів, глибиною теоретичних узагальнень і практичним значенням, а також за ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій та повнотою їх відображення в опублікованих працях дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова Кабінету Міністрів України №1197 від 17.11.2021 р.).

Автор роботи, Марушко Євген Юрійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 — серцево-судинна хірургія.

Доктор медичних наук, старший дослідник,  
професор кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
медичного університету  
ім. М.І. Пирогова

Сергій РУДЕНКО

