

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, завідувача відділу трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»

Габрієляна Артура Володимировича

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. Незважаючи на значний прогрес у розвитку методів інвазивної кардіології, серцево-судинної хірургії та медикаментозної терапії, суттєва частина пацієнтів продовжує страждати від симптомів ішемії міокарда навіть за відсутності гемодинамічно значущих стенозів епікардіальних коронарних артерій або після успішно виконаної реваскуляризації міокарда. Саме ця категорія пацієнтів становить одну з найскладніших клінічних груп, оскільки традиційні алгоритми діагностики не завжди дозволяють встановити справжню причину ішемічної симптоматики.

За останні роки значно змінилися уявлення про патогенез хронічної ішемічної хвороби серця. Особливої актуальності набули синдроми INOCA та ANOCA, при яких клінічні прояви ішемії виникають без обструктивного ураження епікардіальних коронарних артерій. Саме ці категорії пацієнтів нерідко залишаються недіагностованими або отримують лікування, яке не відповідає справжньому механізму розвитку захворювання.

Водночас клінічне значення коронарної мікрovasкулярної дисфункції не обмежується лише пацієнтами без стенозуючого атеросклерозу. Останніми роками накопичено переконливі докази того, що порушення функції коронарного мікроциркуляторного русла може бути причиною персистенції

стенокардії після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда, істотно погіршуючи результати лікування та якість життя пацієнтів. Алгоритми діагностики таких станів залишаються недостатньо стандартизованими, а оптимальна медикаментозна терапія продовжує активно досліджуватися.

У цьому контексті дисертаційне дослідження Марушка Є.Ю. є своєчасним, актуальним дослідженням. Тема дисертаційної роботи повністю відповідає сучасним тенденціям розвитку кардіології та серцево-судинної хірургії, має значне наукове, практичне та соціальне значення.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича виконана на достатньому методологічному рівні та характеризується чіткою логікою побудови, послідовністю викладення матеріалу й комплексним підходом до вирішення поставленої наукової проблеми.

Мета дослідження сформульована чітко, відповідає сучасним потребам клінічної кардіології та серцево-судинної хірургії і логічно впливає з аналізу сучасного стану проблеми. Поставлені завдання повністю охоплюють усі основні аспекти дослідження, починаючи від вивчення патогенезу коронарної мікроваскулярної дисфункції та закінчуючи оцінкою ефективності запропонованих алгоритмів лікування.

Для досягнення поставленої мети автор використав сучасний комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження. До роботи включено 730 пацієнтів, що є значним клінічним матеріалом для виконання дослідження такого рівня. Репрезентативність вибірки, тривалий період спостереження та коректний розподіл пацієнтів на клінічні групи дозволили отримати статистично достовірні результати та забезпечили високий рівень доказовості зроблених висновків.

Безсумнівною перевагою роботи є комплексність діагностичного підходу. Автор не обмежився традиційною оцінкою стану епікардіальних коронарних

артерій, а застосував сучасні методи функціонального дослідження коронарного кровотоку, включаючи визначення резерву коронарного кровотоку, стрес-ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу, strain imaging, провокаційні проби під час інвазивної коронарографії та оцінку психоемоційного стану пацієнтів із використанням валідованих опитувальників.

У дисертації проведений системний аналіз різних механізмів розвитку ішемії міокарда. Автор демонструє, що клінічна симптоматика у пацієнтів без гемодинамічно значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій може бути обумовлена не лише коронарною мікрovasкулярною дисфункцією або вазоспастичною стенокардією, але й порушенням співвідношення між потребою міокарда в кисні та можливостями його забезпечення внаслідок гіпертрофії лівого шлуночка і діастолічної дисфункції. Такий підхід істотно розширює сучасні уявлення про патогенез ішемічної хвороби серця.

Наукова новизна дисертації полягає у комплексному дослідженні структури причин ішемії міокарда у пацієнтів із синдромом INOCA. Автором на значному клінічному матеріалі визначено частоту коронарної мікрovasкулярної дисфункції, вазоспастичної стенокардії та інших механізмів розвитку ішемії, що має суттєве значення для вдосконалення сучасних алгоритмів діагностики.

Важливим науковим досягненням роботи є встановлення взаємозв'язку між коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, порушеннями вуглеводного обміну та підвищеним рівнем тривожності. Отримані результати не лише розширюють сучасні знання про патогенез захворювання, але й відкривають перспективи для персоналізованого підходу до лікування таких пацієнтів.

На особливу увагу заслуговує дослідження причин персистенції ішемії міокарда після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації. Автор переконливо показав вказані у висновках результати на належному сучасному науково-методичному рівні та характеризується чіткою логікою побудови,

послідовністю викладення матеріалу й високим ступенем обґрунтованості сформульованих положень, висновків і практичних рекомендацій.

Статистична обробка матеріалу виконана із застосуванням сучасних методів варіаційної статистики, кореляційного, регресійного та дисперсійного аналізу. Використані статистичні критерії відповідають характеру досліджуваних показників, що забезпечує достовірність отриманих висновків та мінімізує ризик випадкових результатів.

Особистий внесок автора не викликає сумнівів. Автором самостійно проведено аналіз сучасної літератури, сформульовано концепцію дослідження, визначено його мету та завдання, розроблено дизайн роботи, здійснено відбір пацієнтів, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку матеріалу, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації. Такий обсяг самостійно виконаної роботи повністю відповідає вимогам, що ставляться до докторських дисертацій.

Таким чином, результати проведеного дослідження є достатньо обґрунтованими, отримані із використанням сучасної методології, підтверджені статистичним аналізом та можуть вважатися достовірними.

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

Дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією: діагностика та лікування» має стандартну для клінічних досліджень структуру, викладена у діловому стилі українською мовою з коректним, логічним і послідовним використанням сучасної наукової термінології.

Рукопис викладено на 272 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду сучасної літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, 2 додатків. Список використаних

джерел літератури, викладений на 26 сторінках, нараховує 250 робіт, з них 33 кирилицею та 217 латиницею. Робота містить 56 таблиць та 41 рисунок.

В АНОТАЦІЇ стисло й змістовно подано характеристику актуальності теми, сформульовано мету і завдання, наведено дизайн дослідження окреслено основні результати та їх наукову новизну й практичне значення, зокрема розробку й валідацію алгоритму ведення пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією.

У ВСТУПІ обґрунтовано актуальність обраної проблеми, сформульовано мету й завдання роботи, визначено об'єкт та предмет дослідження, наведено характеристику методів дослідження. Чітко сформульовано наукову новизну, теоретичне й практичне значення отриманих результатів, описано їх апробацію та впровадження у клінічну практику, окремо підкреслено особистий внесок здобувача.

Перший розділ «СУЧАСНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ ЩОДО ПОШИРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК КОРОНАРНОЇ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ПАЦІЄНТІВ» містить систематизований аналітичний огляд сучасних джерел щодо епідеміології ІХС, факторів ризику та сучасних підходів до лікування, зокрема інтервенційних і хірургічних методів реваскуляризації. Окрему увагу приділено патогенетичним та клінічним аспектам дисглікемії та підвищеного рівня загальної тривожності, можливому їх впливу на перебіг ІХС в цілому та мікрovasкулярної стенокардії зокрема.

Критичний аналіз літератури дозволив автору не лише окреслити ступінь вивченості проблеми, але й чітко сформулювати існуючі прогалини знань, що зумовило логіку побудови власних досліджень.

Другий розділ дисертації «МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» характеризує дизайн дослідження та обсяг клінічного матеріалу. Дослідження, що представлено в даній дисертаційній роботі, проводилося на базі відділення кардіометаболічних та супутніх захворювань Державної установи «Науково-

практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». У роботу було включено 730 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування у ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» із січня 2016 по грудень 2024 р. Серед них 680 (93,2%) пацієнтів страждали на ішемічну хворобу серця, ішемію міокарда у яких було підтверджено об'єктивними методами, такими як тест із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографія. Інші 50 (6,8%) пацієнтів мали гіпертонічну хворобу та сформували групу порівняння.

Розділ містить опис клінічних, інструментальних, лабораторних методів, принципів оцінки коронарного атеросклерозу, підходів до стратифікації ризику та методів статистичної обробки (у тому числі аналіз кінцевих точок, катамнестичне спостереження), що забезпечує відтворюваність дослідження.

Третій розділ «ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (INOCA)» присвячено аналізу структури й патогенетичних механізмів мікроvasкулярної стенокардії у включених до дослідження хворих. У розділі показано частоту коронарної мікроvasкулярної дисфункції та вазо спазму як причини ІХС без значимого коронарного атеросклерозу.

Автором простежено зв'язок між наявністю мікроvasкулярної стенокардії та частотою дисглікемії та підвищеного рівня загальної тривожності.

У четвертому розділі «КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРОВОДИЛОСЯ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ» наступним етапом дослідження став аналіз коронарної мікроvasкулярної дисфункції у пацієнтів, які перенесли планове черезшкірне коронарне втручання.

На основі цих даних автором розроблено алгоритм обстеження хворих із персиситенцією ішемії міокарду після повної інтервенційної реваскуляризації міокарду.

П'ятий розділ присвячений проблемі персистенції ішемії міокарду у пацієнтів із багато судинним ураженням коронарних артерій після хірургічної реваскуляризації (коронарне шунтування) та ефективності використання алгоритму лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції в залежності від наявності підвищеного рівня загальної тривожності.

Розділ «АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ» логічно інтегрує дані всіх попередніх розділів, підкреслюючи послідовність переходу від ретроспективної оцінки наявної тактики до розробки та перевірки модифікованого алгоритму ведення пацієнтів з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією. Узагальнення виконані на достатньо високому методологічному рівні, висновки базуються на отриманих результатах та безпосередньо з них випливають, що свідчить про високий рівень аналітичного мислення здобувача.

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 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. Автором продемонстровано клінічне значення коронарної мікрovasкулярної дисфункції у розвитку ішемії міокарда як у пацієнтів із

синдромом INOCA, так і після повної коронарної реваскуляризації. Разом із тим доцільним було б більш детально розкрити місце інвазивного функціонального тестування мікроциркуляторного русла (визначення IMR, CFR інвазивними методами) у запропонованому алгоритмі діагностики та провести порівняння його можливостей із використаними автором неінвазивними методиками.

2. Робота містить цікаві результати щодо взаємозв'язку коронарної мікроваскулярної дисфункції із підвищеним рівнем тривожності. Разом із тим перспективним було б проведення більш тривалого проспективного спостереження за пацієнтами після завершення лікування для оцінки стабільності отриманого клінічного ефекту та впливу терапії на віддалений прогноз.

3. У роботі досліджено взаємозв'язок коронарної мікроваскулярної дисфункції із порушеннями вуглеводного обміну. Водночас заслуговувало б на окремий аналіз питання впливу сучасних кардіометаболічних препаратів, насамперед агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу, на функціональний стан коронарного мікроциркуляторного русла.

Зазначені зауваження мають виключно рекомендаційний та дискусійний характер та не впливають на її загальну позитивну оцінку.

Запитання до здобувача

1. У роботі показано, що коронарна мікроваскулярна дисфункція є найчастішою причиною ішемії міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущого ураження коронарних артерій. Як, на Вашу думку має змінитися сучасний алгоритм ведення пацієнтів із типовою стенокардією після отримання негативних результатів інвазивної коронарографії? Які категорії пацієнтів насамперед повинні направлятися на визначення резерву коронарного кровотоку?

2. Отримані результати демонструють ефективність комбінованого застосування нікорандилу та прегабаліну у пацієнтів із підвищеним рівнем

тривожності. Чи вважаєте Ви доцільним включення оцінки психоемоційного статусу до стандартного алгоритму обстеження всіх пацієнтів із підозрою на коронарну мікроваскулярну дисфункцію?

3. У дисертації показано роль коронарної мікроваскулярної дисфункції у розвитку резидуальної стенокардії після повної реваскуляризації міокарда. Які критерії, на Вашу думку, дозволяють найбільш обґрунтовано відмовитися від повторної інвазивної реваскуляризації на користь консервативного лікування таких пацієнтів?

Висновок

Дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією: діагностика та лікування» є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на достатньому науково-методичному рівні.

У роботі вирішено важливу наукову проблему сучасної кардіології та серцево-судинної хірургії, що полягає в удосконаленні діагностики та лікування пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією як при синдромі INOCA, так і після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда. Отримані результати мають суттєве теоретичне значення, характеризуються високим ступенем наукової новизни, є обґрунтованими та мають практичне значення для сучасної кардіології й серцево-судинної хірургії.

Основні положення дисертації достатньо апробовані, повністю висвітлені у наукових публікаціях, а запропоновані автором діагностичні та лікувальні алгоритми вже впроваджені у практичну діяльність спеціалізованих кардіологічних установ.

За актуальністю теми, методологічним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю висновків та повнотою їх апробації дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією: діагностика та лікування» відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня

доктора наук» (Постанова КМ України №1197 від 17.11.2021 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Доктор медичних наук,
завідувач відділу трансплантації та
хірургії серця ДУ «Національний науковий
центр хірургії та трансплантології
імені О.О. Шалімова НАМН України»

А. Рабур

АНДРУ РАБУРСЬКИЙ
Відділ управління персоналом та документообігу

ВІДДІЛ
УПРАВЛІННЯ
ПЕРСОНАЛОМ ТА
ДОКУМЕНТООБІГУ

Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»
М. Київ • Шоломицька вулиця, 15