

ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА

завідувача відділення реперфузійної кардіології з рентгеноопераційною
Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені

М.М. Амосова НАМН України»,

канд. мед. наук Сало Сергія Васильовича

на дисертацію Бондарця Дмитра Вадимовича на тему:

“ Особливості інтервенційного лікування хворих з гострим коронарним
синдромом в умовах пандемії COVID-19 ”

представлену на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 - Охорона здоров'я із спеціальності 222 - Медицина

Актуальність дослідження

Пандемія COVID-19 призвела до швидких змін у розподілі ресурсів в системі охорони здоров'я та створила безпрецедентне навантаження на неї у всьому світі. Насамперед проблема полягала у забезпеченні в системі охорони здоров'я надання медичних послуг для пацієнтів з респіраторними захворюваннями викликаними коронавірусом і невідкладних неінфекційних хвороб, при цьому потрібно було дотримуватися санітарно-гігієнічних вимог обмежуючих передачу вірусу. До невідкладних неінфекційних станів відносять всі хвороби системи кровообігу (ХСК), лєвова частка яких представлена гострим коронарним синдромом (ГКС). У пацієнтів з COVID-19 на тлі його клінічної маніфестації наявно багато повідомлень про ГКС, які можуть впливати на клінічний перебіг, як COVID-19 так і самого ГКС.

Незважаючи на те, що основний патогенетичний вплив COVID-19 на серцево-судинну систему та розвиток серцевої недостатності нез'ясований, існує декілька гіпотез про можливі механізми, включаючи дисбаланс постачання кисню, безпосереднє ушкодження вірусними клітинами ендотелію, системну запальну реакцію з опосередковану цитокінами, мікросудинний тромбоз та ендотеліальну дисфункцію. Важкий гіпоксичний стан у поєднанні з іншими синдромами, про які часто повідомляють при COVID-19, а саме сепсисом, тахіаритміями, анемією, гіпотензією та шоком,

може спричинити пошкодження міокарда через невідповідність між надходженням і потребою у забезпеченні киснем та призвести до інфаркту міокарда. Крім того, COVID-19 сприяє нестабільності атеросклеротичної бляшки та утворенню тромбів, що також може спровокувати ГКС чи інфаркт міокарду.

Середовище пандемії COVID-19 вплинуло на лікування ГКС на кожному кроці від звернення пацієнта до госпіталізації та лікування. У пацієнтів з важким клінічним перебігом COVID-19 часто під час діагностики виявляють зниження кількості тромбоцитів, більш високі рівні фактору Віллебранда, тканинного фактора та подовження протромбінового часу, що відображає протромботичний індекс. Ендотеліальна дисфункція була описана, як наслідок прямого вірусного впливу та гіперзапальної реакції імунної відповіді. Активація COVID-19 тканинного фактора, фактора Віллебранда, тромбоксану та інгібітору активатора плазміногену-1 сприяє протромботичному статусу. Крім того, ендотеліальні клітини генерують аніони супероксиду, який провокує посилення локального окислювального стресу та ендотелін-1, який впливає на баланс вазодилатора/вазоконстриктора, обумовлюючи агрегацію тромбоцитів. Через вищезазначені патогенетичні механізми викликало занепокоєння те, що кількість пацієнтів з хворобами системи кровообігу, які мали симптоми ГКС не звернуться до лікарні вчасно, що потенційно призведе до гірших результатів через повторний інфаркт міокарду, зупинку серця, зниження відновлення міокарда і підвищить летальність під час пандемії COVID-19.

Тому, оптимальне лікування пацієнтів з ГКС і COVID-19 є проблемою не тільки з клінічної точки, необхідно передбачити складнощі в логістиці та ізоляції. Глибоке розуміння патофізіології ГКС має надати нові ідеї терапевтичні перспективи для пацієнтів з COVID-19 із високим серцево-судинним ризиком.

Таким чином, надання допомоги пацієнтам з ГКС та COVID-19 залишається актуальною проблемою серед пацієнтів, які мають одну з

найпоширеніших хвороб – ішемічну хворобу серця, так як вона обумовлює скорочення тривалості життя та призводить до погіршення його якості, а представлена на рецензування дисертаційна робота Бондарця Д.В. є актуальною.

Автору вдалося сформулювати проблему напрацювання тактики інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19.

Мета роботи - визначити фактори, які сприяють підвищенню ефективності інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19.

Автору дисертації вдалось досягти поставленої мети на високому науковому рівні за рахунок правильного формування завдань дослідження, які передбачали наступне:

- На основі аналізу одноцентрового проспективного клінічного дослідження з ретроспективним субаналізом вивчити особливості розвитку та перебігу коронавірусної хвороби у хворих з ГКС;
- Провести аналіз оперативних втручань при ГКС з COVID-19 для обрання оптимальної тактики реваскуляризації;
- Порівняти дані виживаності пацієнтів після інтервенційного втручання при ГКС в умовах COVID-19 та без вірусної інфекції;
- Вивчити результати раннього післяопераційного лікування пацієнтів з ГКС, ускладненим COVID-19;
- Розробити тактику вибору методики інтервенційного лікування хворих ГКС в умовах COVID-19.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у тому, що дисертант вперше одержав теоретичні положення, які висвітлюють питання особливостей та проблем інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19:

- визначено особливості розвитку та перебігу COVID-19 у хворих з ГКС: встановлено достовірні відмінності у скаргах, що висловлювали пацієнти з ГКС без COVID-19, а також встановлено, що відсутність щеплення проти COVID-19 асоціювалася з наявністю ускладнень;

- встановлено, що наявність супутньої патології, такої як: цукровий діабет II типу, артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця та інфаркту міокарда ініціювала розвиток ГКС під час маніфестації COVID-19;

- з'ясовано ризики, які корелювали з кількістю ураження вінцевих артерій та наявністю супутньої патології; з'ясовано, що частота цукрового діабету II типу та порушення ритму серця достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів основної групи, а ожиріння – у пацієнтів групи порівняння;

- встановлено кількісні особливості ураження вінцевих артерій. З'ясовано, що односудинні та двосудинні ураження вінцевих артерій превалювали у пацієнтів основної групи, а частота багатосудинних уражень вінцевих артерій була достовірно вищою в групі порівняння;

- розраховано коефіцієнти OR, які вказували на значущість терміну проведення реперфузії; встановлено, що у пацієнтів, яким реперфузія проведена у термін понад 6 годин, ризик летальних подій був вищим у 3,3 рази;

- ретроспективно визначено коефіцієнт OR у померлих пацієнтів, який показав, що ризик настання летальних подій у них був у 2,56 рази вищий порівняно з пацієнтами основної групи, яким також проведено реперфузію у термін понад 6 годин;

- встановлено, що летальні випадки сталися після проведення ЧКВ на 16 та 23 день лікування. Крім того, у померлих пацієнтів реперфузія була проведена через більш ніж 6 годин після початку проявів ГКС; тобто, порушення термінів лікування, зокрема затримка з реперфузією, могли вплинути на летальність.

- визначено, що ураження проксимальних і середніх відділів ВА в групах дослідження були подібними ($p \geq 0,05$), а ураження дистальних відділів вінцевих артерій достовірно превалювали у пацієнтів основної групи;

- встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7%) відносно двостентових методик «TAP» та «Culotte» (33,3%) в обох групах дослідження;

- результати проведених досліджень дозволили з'ясувати, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при ГКС не впливає на вибір методики ЧКВ, а лише впливає на поширення запального процесу на дистальні відділи вінцевих артерій, не збільшуючи кількість їх уражень.

Практичне значення дослідження полягає в тому що його результати дозволили опрацювати та впровадити в практику алгоритм інтервенційного лікування пацієнтів з ГКС при COVID-19. Також отримані в результаті представленого дисертаційного дослідження дані стали підґрунтям для удосконалення наявної системи надання інтервенційної допомоги пацієнтам з ГКС в умовах пандемії COVID-19 шляхом покращення системи маршрутизації, транспортування та надання допомоги пацієнтам з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертації

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, їх достовірність забезпечена значним обсягом дослідження за рахунок власних спостережень.

Робота виконана із застосуванням найсучасніших хірургічних методик та адекватних статистичних методів.

Зібрано детальну інформацію від пацієнтів всіх дослідних груп, проведено усі необхідні клінічні дослідження та адекватну статистичну обробку отриманих даних, які представлені у таблицях та рисунках і достатньо ілюструють дисертацію.

Структура роботи: дисертація викладена на 141 сторінці, ілюстрована 11 рисунками та 15 таблицями. Робота складається зі: вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, узагальнення отриманих даних, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаних літературних джерел (котрий нараховує 142 джерела, із них: кирилицею – 6, латиницею – 136) та двох додатків. Текст дисертації витриманий у класичному і науковому стилі.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації

У вступі обґрунтована актуальність обраної теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, наведена інформація щодо наукової новизни, теоретичного та практичного значення дисертаційної роботи.

В першому розділі проведено аналіз даних літератури щодо коронавірусної хвороби у поєднанні з ГКС: від гострих станів до хронічних наслідків. Наводить сучасні дані щодо основних ланок патогенезу COVID-19 та прояви гіперзапальної реакції. Дисертант у огляді літератури наголошує на проблемі невідкладних станів з боку серцево-судинної системи під час пандемії COVID-19.

Другий розділ дисертації присвячено опису методів і матеріалів дослідження, які побудовані відповідно до визначеної мети і завдань. У розділі детально описана методологія проведених досліджень, дисертант використав адекватні сучасні методи статистичної обробки даних з урахуванням специфіки пацієнтів дослідження.

В третьому розділі наведені дані дослідження щодо особливостей розвитку ГКС на тлі маніфестації COVID-19. Дисертант встановлює достовірні відмінності у скаргах, які висловлювали пацієнти з ГКС з COVID-19 та без нього, з'ясовуючи, що саме скарги на періодичний ангінозний біль та наявність порушень ритму серця достовірно частіше вказують пацієнти виключно з ГКС. Автор розраховує коефіцієнти OR, які вказують на кореляцію ризику розвитку настання летальних подій з часом проведення реперфузії. Також наведено аналіз вивчення летальних випадків і окремо вирахований коефіцієнт OR який демонструє, що ризик у померлих пацієнтів з урахуванням часу проведення реперфузії, був вищим у 2,56 раза порівняно з іншими хворими основної групи.

В даному розділі також представлений аналіз супутньої патології, яка могла ініціювати розвиток ГКС під час маніфестації COVID-19 та з'ясовані ризики, які корелювали з кількістю ураження вінцевих артерій.

У четвертому розділі автор проаналізував скоротливу здатність лівого шлуночка та серцевої недостатності у пацієнтів з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19. Визначені асоціації розвитку серцевої недостатності і фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) після проведення реперфузії та з урахуванням кількості уражених вінцевих артерій. Визначені коефіцієнти OR демонструють наявність асоціацій, які демонструють зниження ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів групи порівняння з кількістю уражень вінцевих артерій за умови ефективної реперфузії.

Встановлено, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою в групі порівняння, а учасники дослідження надали перевагу вакцинам Pfizer та Astra Zeneca та більшість (72,9 %) пацієнтів вибірки пройшли повний курс щеплення. Під час аналізу тяжкості клінічного перебігу COVID-19 залежно від щеплення встановлено, що перебіг середньої тяжкості COVID-19 притаманний вакцинованим пацієнтам основної групи, а тяжкий перебіг був достовірно вищим у невакцинованих хворих. Наявність ускладнень також була вірогідно вищою серед невакцинованих пацієнтів основної групи, що підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з ГКС. Також встановлено, що 30-денна летальність була достовірно вищою у пацієнтів

У п'ятому розділі встановлені ураження проксимальних і середніх відділів вінцевих артерій в групах дослідження були подібними і не характеризувалися статистичною вірогідністю, в той час, як ураження дистальних відділів вінцевих артерій достовірно превалювали у пацієнтів основної групи, що вказує на наявність цитокінового шторму та реакції гіперзапальної відповіді під час клінічної маніфестації COVID-19. З'ясовано, що серед 78 пацієнтів, яким проведені через шкірні коронарні втручання у 39,7 % осіб виконані біфуркаційні стентування, а у 60, 3% – прямі

стентування. Встановлено, що достовірно переважало застосування одностентової методики «Provisional» (66,7 %) відносно двостентових методик «TAP» та «Culotte» (33, 3%) в обох групах дослідження. З'ясовано, що наявність клінічної маніфестації COVID-19 при ГКС не впливала на вибір методики черезшкірного коронарного втручання, не збільшувала кількість уражень вінцевих артерій, а лише впливала на поширення запального процесу на дистальні їх відділи.

У пацієнтів з біфуркаційними ураженнями стовбура лівої ВА дисертантом напрацьована методика покращення конструкції енопротеза у її стовбурі, яка знайшла відображення у зареєстрованій технології: «Технологія покращення конструкції енопротеза у стовбурі лівої коронарної артерії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця», державний реєстраційний номер 0623U000160.

Отже, проведеним дослідженням визначено проблеми з питання ефективності інтервенційного лікування хворих з ГКС в умовах пандемії COVID-19. Висновки дослідження та практичні рекомендації витікають із тексту дисертації і повністю віддзеркалюють її зміст.

Публікації результатів дослідження

Основні положення дисертаційної роботи викладено у 5 наукових працях: 4 статтях у наукових фахових виданнях України, 1 з яких включена до міжнародної наукометричної бази Web of Sciences та 1 технології. Результати дисертаційної роботи впроваджено у п'яти профільних закладах серцево-судинної хірургії, про що свідчать отримані акти впровадження.

Під час ознайомлення з дисертацією виникли наступні дискусабельні питання:

1. У рукописі не йдеться про визначення ризику у пацієнтів дослідження за шкалою Syntax. Скажіть будь ласка чи Ви його проводили ?
2. Скажіть будь ласка, чи зустрічалися у пацієнтів дослідження дифузні ураження вінцевих артерій ? Як Ви їх оцінювали ? Яка тактика лікування в таких випадках при COVID-19 та при наявності супутніх

захворювань, що можуть патогенетично впливати на клінічний перебіг та результат лікування ГКС ?

Вищезазначені дискусійні моменти не знижують цінності та наукової значимості даного дисертаційного дослідження.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи

Дисертація Бондарця Дмитра Вадимовича на тему: «Особливості інтервенційного лікування хворих з гострим коронарним синдромом в умовах пандемії COVID-19», представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, виконана у Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України» під науковим керівництвом д-ра мед. наук, старшого дослідника, члена-кореспондента НАМН України – Руденка К.В. є закінченою науково-дослідницькою працею, яка виконана на сучасному науковому і медичному рівні. В даній науковій роботі успішно розв'язано наукове завдання, що має істотне значення для хірургії серця та магістральних судин. За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформованих у дисертації, їх достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Бондарця Д.В. відповідає вимогам п.п. 6,7,8,9 Постанови КМ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01. 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21.03.2022 р. № 341, а також Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент

завідувача відділення реперфузійної кардіології з рентгеноопераційною
канд.. мед. наук

Сергій САЛО

Додаток канд. мед. наук Сало С.В. завідує, устаткований, зр. мед. наук (Т.А. Додаток)