

ВІДГУК

офіційного опонента

**доктора медичних наук, завідувача відділу рентгенхірургічних
методів діагностики і лікування захворювань серця і судин ДУ
«Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та
спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України»**

Аксьонова Євгенія 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.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) сьогодні залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини, оскільки продовжує займати провідні позиції серед причин смертності, інвалідизації населення та істотного зниження якості життя пацієнтів. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у фармакотерапії, інтервенційній кардіології та серцево-судинній хірургії, у значної частини хворих симптоми ішемії міокарда зберігаються навіть після проведення повноцінної реваскуляризації або за відсутності гемодинамічно значущих стенозів епікардіальних коронарних артерій. Саме ця категорія пацієнтів становить одну з найбільш складних клінічних груп, оскільки традиційні підходи до діагностики нерідко не дозволяють встановити справжню причину наявної симптоматики.

За останні роки суттєво змінилися сучасні уявлення щодо механізмів розвитку хронічної ішемічної хвороби серця. Якщо раніше основну увагу приділяли виключно атеросклеротичному ураженню великих коронарних артерій, то нині дедалі більше доказів свідчить про вагому роль коронарної мікрovasкулярної дисфункції (КМД) у формуванні ішемії міокарда.

Особливого значення набули синдроми INOCA та ANOCA, при яких клінічна картина відповідає ішемічній хворобі серця, незважаючи на відсутність обструктивного ураження епікардіальних судин. Унаслідок цього значна кількість пацієнтів не отримує своєчасної діагностики, а призначене лікування часто не усуває основний патогенетичний механізм захворювання.

Водночас значення коронарної мікрovasкулярної дисфункції не обмежується лише випадками необструктивної ішемії. Результати сучасних досліджень свідчать, що саме порушення функції мікроциркуляторного русла є однією з основних причин збереження або повторної появи стенокардії після успішно виконаних інтервенційних чи хірургічних методів реваскуляризації міокарда. Це істотно впливає на клінічну ефективність проведеного лікування та негативно позначається на якості життя пацієнтів. Попри значний інтерес до цієї проблеми, питання стандартизації діагностичних підходів і вибору оптимальної терапевтичної тактики залишаються остаточно не вирішеними.

У зв'язку з цим дисертаційна робота Марушка Є.Ю. є своєчасною, актуальною і має вагоме наукове та практичне значення. У роботі здійснено комплексне вивчення сучасних механізмів розвитку ішемії міокарда, асоційованої з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, а також визначено її місце в структурі хронічної ішемічної хвороби серця. Значна увага приділена аналізу взаємозв'язку мікросудинних порушень із розладами вуглеводного обміну, психоемоційним станом пацієнтів і розробці сучасних лікувально-діагностичних алгоритмів.

Однією з найбільш вагомих переваг представленої роботи є її комплексний характер. До дослідження включено не лише пацієнтів із синдромом INOCA, але й хворих, у яких клінічні прояви ішемії зберігалися після успішно проведеної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда. Такий підхід дозволив автору всебічно оцінити місце коронарної мікрovasкулярної дисфункції в розвитку різних клінічних форм ішемічної

хвороби серця та сформувати цілісне уявлення про її патогенетичне значення.

Переконливість отриманих результатів забезпечується значним обсягом клінічного матеріалу. Автором проаналізовано результати обстеження 730 пацієнтів, які проходили лікування у спеціалізованому кардіологічному центрі протягом тривалого періоду. Репрезентативність вибірки дала можливість виконати достовірний статистичний аналіз, дослідити окремі клінічні підгрупи та сформулювати практично значущі рекомендації, що можуть бути впроваджені у повсякденну клінічну практику.

Таким чином, обраний напрям дисертаційної роботи повністю відповідає сучасним тенденціям розвитку кардіології та серцево-судинної хірургії. Дослідження характеризується високою науковою новизною, вираженою практичною спрямованістю та безперечною соціальною значущістю, що визначає його актуальність як для науки, так і для практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Аналіз змісту дисертаційної роботи Марушка Євгена Юрійовича свідчить про високий рівень обґрунтованості сформульованих наукових положень, висновків та практичних рекомендацій. Дослідження побудоване логічно й послідовно: чітко визначено його мету, сформульовано завдання, а структура роботи забезпечує цілісність викладу матеріалу та взаємозв'язок між окремими етапами дослідження.

Мета дисертаційної роботи відповідає актуальним потребам сучасної клінічної кардіології та серцево-судинної хірургії й органічно впливає з аналізу сучасного стану наукової проблеми. Поставлені автором завдання охоплюють усі ключові напрями дослідження — від аналізу патогенетичних механізмів розвитку коронарної мікрovasкулярної дисфункції до оцінки ефективності запропонованих лікувально-діагностичних алгоритмів.

Для реалізації поставленої мети використано сучасний комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних методів дослідження. До аналізу залучено 730 пацієнтів, що забезпечує достатню статистичну потужність дослідження. Репрезентативний характер вибірки, тривале спостереження та коректне формування клінічних груп дозволили отримати достовірні результати й сформулювати обґрунтовані висновки з високим рівнем доказовості.

Безперечною перевагою представленої дисертаційної роботи є застосування комплексного підходу до діагностики та значний обсяг клінічного матеріалу. До аналізу включено 730 учасників, серед яких 680 пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця та 50 осіб групи порівняння. Такий обсяг вибірки забезпечує достатню статистичну потужність дослідження, що дозволяє вважати отримані результати достовірними, репрезентативними та придатними для практичного застосування. Автор не обмежився оцінкою анатомічного стану епікардіальних коронарних артерій, а використав сучасні методики функціонального дослідження коронарного кровообігу. Такий багатокомпонентний підхід дозволив всебічно оцінити механізми розвитку ішемії міокарда.

Наукова новизна дисертаційної роботи визначається насамперед комплексним дослідженням причин розвитку ішемії міокарда у пацієнтів із синдромом ANOCA. Суттєвим науковим досягненням дисертації є встановлення взаємозв'язку між порушенням функції коронарного мікроциркуляторного русла, змінами вуглеводного обміну та високим рівнем тривожності. Отримані результати не лише поглиблюють сучасні знання щодо механізмів розвитку захворювання, а й створюють передумови для впровадження персоналізованих підходів до лікування таких пацієнтів.

На окрему увагу заслуговують результати дослідження причин збереження симптомів ішемії після виконання повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда. Автор переконливо довів, що навіть за

відсутності значущих анатомічних причин клінічна симптоматика може бути обумовлена порушеннями функціонального стану коронарного мікроциркуляторного русла. Представлені висновки базуються на достатньому клінічному матеріалі, є логічно обґрунтованими та підтверджені сучасними методами дослідження.

Мета дисертаційної роботи сформульована чітко та повністю відповідає сучасним потребам кардіології й серцево-судинної хірургії. Поставлені автором завдання є логічно взаємопов'язаними, охоплюють усі ключові аспекти досліджуваної проблематики та забезпечують повне досягнення поставленої мети.

Об'єкт і предмет дослідження визначені коректно та повністю відповідають темі дисертаційної роботи. Особливо слід відзначити обґрунтований підхід до формування клінічних груп, що дозволив порівняти особливості коронарної мікроваскулярної дисфункції як у пацієнтів без гемодинамічно значущого ураження епікардіальних коронарних артерій, так і у хворих після успішної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда.

Автор застосував широкий комплекс клінічних, лабораторних, функціональних, інструментальних і статистичних методів. Поряд із традиційними способами обстеження використано ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу, визначення резерву коронарного кровотоку, технологію strain imaging, стандартизовані психологічні опитувальники та сучасні методи статистичного аналізу. Саме поєднання взаємодоповнюючих методик забезпечило всебічне вивчення механізмів розвитку ішемії міокарда.

Позитивне враження справляє ретельно продуманий дизайн дослідження. Автор не обмежився описом клінічних характеристик обстежених пацієнтів, а послідовно проаналізував патогенетичні механізми розвитку коронарної мікроваскулярної дисфункції, визначив чинники, що асоціюються з її виникненням, дослідив ефективність різних схем

медикаментозного лікування та оцінив результати терапії у віддалені строки спостереження.

Статистична обробка отриманих даних виконана із використанням сучасних методів математичної статистики, включаючи кореляційний, регресійний, дисперсійний та варіаційний аналіз. Використані статистичні критерії повністю відповідають характеру досліджуваних показників, що забезпечує високу достовірність отриманих результатів і мінімізує ймовірність випадкових висновків.

Особистий внесок здобувача не викликає сумнівів. Автор самостійно здійснив аналіз сучасних літературних джерел, сформував концепцію дослідження, визначив його мету й завдання, розробив дизайн роботи, виконав відбір пацієнтів, сформував електронну базу даних, здійснив статистичну обробку матеріалу, сформулював основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Обсяг виконаної самостійної роботи повністю відповідає вимогам, що висуваються до докторських дисертацій.

Таким чином, результати проведеного дослідження є належним чином обґрунтованими, отримані із застосуванням сучасної методології, підтверджені коректним статистичним аналізом і можуть вважатися достовірними, а сформульовані висновки та практичні рекомендації — такими, що мають належний рівень доказовості.

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 мікровазкулярною дисфункцією: діагностика та лікування» є завершеним науковим дослідженням, побудованим відповідно до загальноприйнятих вимог, що висуваються до клінічних дисертацій. Рукопис викладено українською мовою у виваженому академічному стилі, із використанням сучасної наукової термінології, чіткою

логікою викладу та послідовним розкриттям усіх етапів проведеного дослідження.

Робота містить 272 сторінки друкованого тексту та складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу, присвяченого матеріалам і методам дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і двох додатків. Бібліографія охоплює 250 літературних джерел, серед яких 33 роботи викладені кирилицею, а 217 — латиницею. Матеріал дисертації добре ілюстрований та містить 56 таблиць і 41 рисунок, що полегшує сприйняття результатів дослідження.

Анотація повною мірою відображає зміст дисертаційної роботи. У ній лаконічно, але достатньо інформативно висвітлено актуальність обраної тематики, визначено мету та завдання дослідження, охарактеризовано дизайн роботи, наведено основні результати, сформульовано положення наукової новизни та практичного значення. Особливу увагу приділено створенню й клінічній апробації алгоритму ведення пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією.

У **вступі** автор переконливо аргументує актуальність досліджуваної проблеми, обґрунтовує необхідність її вирішення та визначає місце виконаної роботи серед сучасних наукових досліджень. Чітко сформульовано мету й завдання дисертації, визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено характеристику використаних методів. Окремо представлено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, відомості щодо їх упровадження у клінічну практику та апробації, а також детально окреслено особистий внесок автора у виконання роботи.

Перший розділ, присвячений сучасним епідеміологічним аспектам поширення хронічної ішемічної хвороби серця, особливостям коронарної мікрovasкулярної дисфункції, сучасним підходам до її діагностики та медико-психологічного супроводу пацієнтів, являє собою ґрунтовний аналітичний огляд сучасної наукової літератури. У ньому систематизовано

актуальні дані щодо епідеміології ІХС, факторів ризику її розвитку, сучасних можливостей медикаментозного лікування, інтервенційної кардіології та хірургічної реваскуляризації міокарда. Значну увагу приділено ролі порушень вуглеводного обміну, дисглікемії та психоемоційних розладів, насамперед підвищеної тривожності, у формуванні коронарної мікроvasкулярної дисфункції та перебігу ішемічної хвороби серця.

Проведений аналіз сучасних наукових публікацій дозволив автору не лише узагальнити наявні знання, а й чітко визначити ті аспекти проблеми, які залишаються недостатньо вивченими. Саме це стало підґрунтям для формування концепції власного дослідження та логічно обґрунтувало його мету.

Другий розділ, у якому наведено матеріали та методи дослідження, містить детальний опис дизайну роботи, принципів формування клінічних груп і методологічних підходів. Дослідження виконано на базі відділення кардіометаболічних та супутніх захворювань Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». До аналізу включено 730 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування у ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» протягом 2016–2024 років. Із них 680 осіб мали підтверджену об'єктивними методами ішемічну хворобу серця, тоді як 50 пацієнтів із гіпертонічною хворобою сформували групу порівняння.

У цьому розділі докладно описано використані клінічні, лабораторні, функціональні та інструментальні методи дослідження, критерії оцінки ступеня коронарного атеросклерозу, принципи стратифікації серцево-судинного ризику, а також методи статистичної обробки отриманих результатів, включаючи аналіз кінцевих точок і катамнестичне спостереження. Детальний опис методології забезпечує високу відтворюваність дослідження та відповідає сучасним вимогам доказової медицини.

Третій розділ присвячено аналізу особливостей ішемічної хвороби серця у пацієнтів без гемодинамічно значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій (ANOCA). Автором проведено комплексне дослідження структури причин ішемії міокарда та встановлено частоту коронарної мікроvasкулярної дисфункції і вазоспастичної стенокардії серед цієї категорії хворих. Крім того, детально проаналізовано взаємозв'язок між розвитком мікроvasкулярної стенокардії, порушеннями вуглеводного обміну та підвищеним рівнем загальної тривожності, що суттєво поглиблює сучасне розуміння патогенезу захворювання.

Четвертий розділ присвячений дослідженню коронарної мікроvasкулярної дисфункції у пацієнтів після виконання планових черезшкірних коронарних втручань. На підставі отриманих клінічних результатів автором запропоновано алгоритм діагностики та ведення пацієнтів, у яких симптоми ішемії міокарда зберігаються після повної інтервенційної реваскуляризації. Запропонований алгоритм має вагоме практичне значення та може бути використаний у клінічній діяльності кардіологічних центрів.

П'ятий розділ присвячений аналізу причин збереження ішемії міокарда у хворих із багатосудинним ураженням коронарного русла після виконання хірургічної реваскуляризації (аортокоронарного шунтування). Окремо досліджено ефективність запропонованого алгоритму лікування коронарної мікроvasкулярної дисфункції з урахуванням психоемоційного стану пацієнтів, насамперед наявності підвищеного рівня тривожності. Представлені результати переконливо демонструють доцільність індивідуалізованого підходу до вибору лікувальної тактики, що враховує не лише анатомічні особливості ураження коронарного русла, а й функціональні та психологічні чинники.

Розділ «**Аналіз та узагальнення отриманих результатів**» логічно завершує проведене дослідження та об'єднує матеріали попередніх розділів у єдину концепцію. Автор послідовно простежує еволюцію дослідження — від

аналізу існуючих підходів до діагностики й лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції до розроблення, впровадження та клінічної оцінки власного алгоритму ведення пацієнтів. Узагальнення виконано на високому науково-методичному рівні, а сформульовані висновки безпосередньо впливають із результатів проведених досліджень, що свідчить про високий рівень аналітичного мислення автора та його вміння систематизувати отримані дані.

Суттєвою перевагою дисертаційної роботи є її чітка та логічно вибудована структура. Кожний розділ органічно пов'язаний із попереднім, послідовно розкриває окремі аспекти досліджуваної проблеми та завершується стислими підсумками, які забезпечують логічний перехід до наступного етапу дослідження. Матеріал викладено академічно грамотно, послідовно та зрозуміло. У тексті практично відсутні стилістичні чи орфографічні недоліки, а таблиці та рисунки оформлені відповідно до чинних вимог і вдало доповнюють викладені результати.

Основні наукові положення дисертації достатньою мірою висвітлені в опублікованих працях автора, перелік яких наведено у відповідному розділі. Це свідчить про належну апробацію результатів дослідження в науковому середовищі.

Зміст автореферату повністю відповідає структурі дисертаційної роботи, відображає її основні положення, результати, висновки та практичні рекомендації. Така відповідність забезпечує цілісність представленої наукової праці та свідчить про якісне оформлення дисертаційного дослідження.

Зауваження до дисертаційної роботи

Дисертація Марушка Є.Ю. є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним із застосуванням сучасних методологічних підходів та на високому професійному рівні. Загалом робота справляє позитивне враження актуальністю, вдалим дизайном та достовірністю

результатів, що дозволяють сформулювати на самперед практичні рекомендації. Проте в процесі ознайомлення виникли незначні зауваження.

1. Автором використовувалася неінвазивна методика визначення індексу резерву коронарного кровотоку, проте не було проведено порівняння із інвазивним методом, що надало б додаткову інформацію про валідність неінвазивного методу.

2. Не було достатньо довгого спостереження за пацієнтами після гострого коронарного синдрому для вивчення ризику розвитку у них мікровазкулярної стенокардії впродовж 12 місяців.

3. Не було сформовано групи хворих із мікровазкулярною стенокардією та підвищеною тривожністю, які б лікувалися лише прегабаліном, що надало б додаткову інформацію про ефективність монотерапії.

Зазначені зауваження мають виключно рекомендаційний та дискусійний характер, жодним чином не применшують наукової та практичної цінності виконаної роботи.

Запитання до здобувача

1. Згідно даних дослідження, коронарна мікровазкулярна дисфункція є найчастішою причиною ішемії міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значимого ураження коронарних артерій при хронічному коронарному синдромі, проте так само з майже тотальною поширеністю - після гострого коронарного синдрому. Чи варто всіх пацієнтів з ГКС надалі лікувати нікорандилом після ургентного ЧКВ?

2. Чи варто на Вашу думку проводити визначення індексу резерву коронарного кровотоку протоковою всім пацієнтам після коронарного шунтування?

3. Чому Ви в Вашому дослідженні не використовували інвазивні методи визначення індексу резерву коронарного кровотоку?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Марушка Євгена Юрійовича «Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною 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, — мікроvasкулярна 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, завідувач відділу
рентгенхірургічних методів діагностики і лікування
захворювань серця і судин,
ДУ «Національний науковий центр
серцево-судинної хірургії
та спадкової патології
імені М. М. Амосова
НАМН України»



Є. В. Аксьонов

Підпис Є. В. Аксьонова
д-р мед. наук, ст. дослідник
Великий секретар
Д-р Г. А. Андрющенко