

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

**Світлик Галини Володимирівни**

на дисертацію **Яджин Оксани Володимирівни «ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, НИРОК ТА КАРДІОРЕНАЛЬНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ: РОЛЬ ФАКТОРА КУРІННЯ»**

подану до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.126, створеної згідно з наказом 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»

Гострий коронарний синдром (ГКС) на сьогодні залишається однією з основних причин смертності у світі. Загальновідомо, що його виникненню й несприятливому перебігу сприяють різноманітні чинники ризику (ЧР), серед яких коморбідна патологія, зокрема цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, а також інші ЧР, такі як дисліпідемія, гіперурикемія, зловживання алкоголем, куріння та ін. Хронічна хвороба нирок (ХХН), згідно спостережень багатьох клініцистів, теж суттєво погіршує прогноз пацієнтів з ГКС, однак вплив цього ЧР на перебіг ГКС залишається дослідженим недостатньо.

Свою дисертаційну роботу автор присвячує вивченню особливостей госпітального перебігу ГКС в пацієнтів з ХХН, з врахуванням такого важливого на сьогодні ЧР як куріння, що робить дослідження актуальним та доцільним для практичної медицини та відкриває перспективи для подальших наукових досліджень.

Метою дисертаційної роботи стало вдосконалення прогнозування перебігу ГКС в госпітальному періоді у хворих з ХХН.

В центрі уваги дисертантки з'ясування особливостей ліпідного обміну, добових коливань артеріального тиску, структурно-функціонального стану міокарда, змін біомаркерів sST2, NT-proBNP, цистатину С (CysC), взаємозв'язків досліджуваних показників – з врахуванням фактора куріння.

Відповідно до мети роботи автором сформульовано 6 завдань, для розв'язання яких у проспективне дослідження, з врахуванням критеріїв включення й виключення, залучено 142 пацієнти з ГКС. За рівнем рШКФ дисертанткою сформовано дві групи: першу (I) групу склали 57 осіб з рШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; другу (II) групу – 85 осіб з рШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Хворих кожної з цих груп було розподілено у дві підгрупи за фактором куріння, з виділенням пацієнтів-курців (к) та некурців (нк). Досліджуваних хворих розподілено також за рівнем співвідношення альбумін-креатинін (САК), при цьому сформовано три групи: першу (A1) групу склали 16 осіб з рівнем САК <3,0 мг/ммоль; другу (A2) групу – 72 особи з рівнем САК 3,0-33,0 мг/ммоль; третю (A3) групу – 54 особи з рівнем САК >33,0 мг/ммоль. Пацієнтів кожної з цих груп теж було розподілено у дві підгрупи за фактором куріння: пацієнтів-курців та некурців.

**Методи дослідження,** застосовані здобувачем, сучасні та високоінформативні. Це загальноклінічні; антропометричні; лабораторні: біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного спектра крові, глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), сечової кислоти (СК), фібриногену (ФГ), креатиніну, сечовини; імуноферментний аналіз із визначенням плазмових концентрацій sST2, NT-proBNP та CysC; напівкількісний аналіз сечі (альбумін, креатинін); інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія (ЕхоКГ), добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ)); розрахункові (індекс маси тіла, рШКФ, САК); статистичний аналіз. Використовувався опитувальник, із застосуванням тесту Фагерстрема.

**Дисертація викладена на 290 сторінках** друкованого тексту та містить всі необхідні структурні елементи.

Анотація (українською та англійською мовами) містить інформацію про актуальність теми дослідження, мету й завдання роботи, залучені групи пацієнтів та застосовані методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, їх впровадження в лікувальний та навчальний процес.

**Перелік власних наукових праць** здобувача за темою дисертації містить дані про наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати роботи (4 статті у фахових наукових виданнях України, одне з яких входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, та 1 стаття у закордонному періодичному виданні, що належить до міжнародної наукометричної бази Web of Science), наукові праці апробаційного характеру (12 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних конгресів, з'їздів і конференцій).

У **Вступі** автор детально викладає актуальність проведеного дослідження, його новизну і практичне значення, зазначає свій особистий внесок у роботу та відсутність конфліктів інтересів щодо праць, написаних у співавторстві. Автором представлено апробацію результатів роботи на вітчизняних та міжнародних форумах. Відмічено також, що дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, співвиконавцем якої є здобувач.

**Огляд літератури (розділ 1)** характеризується повнотою інформації щодо сучасного стану проблеми ГКС за наявності різних чинників ризику, зокрема таких як ХХН та куріння. Дисертантка аналізує механізми виникнення кардіоренального синдрому, особливу увагу приділяючи погіршенню функціонального стану міокарда в пацієнтів з ГКС та зниженню при цьому функціональної здатності нирок за наявності ХХН; також детально аналізує такі чинники ризику як дисліпідемія, порушення добового профілю АТ, куріння, які можуть безпосередньо впливати на перебіг ГКС у залучених у дослідження пацієнтів. Автор підкреслює недостатню з'ясованість багатьох аспектів менеджменту таких пацієнтів, тим самим акцентуючи на доцільності й важливості власного дослідження. Літературні джерела, опрацьовані здобувачем (190 посилань) охоплюють праці як вітчизняних, так і закордонних авторів і достатньо представлені результатами найновіших досліджень.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» дисертанткою представлені дані про місце проведення та дизайн дослідження, наведені критерії включення у дослідження та критерії виключення, подана загальна характеристика груп дослідження. Автор подає алгоритм обстеження пацієнтів, детально описує застосовані методи дослідження та аналізу отриманих результатів.

Результати власних досліджень викладені дисертанткою у трьох розділах.

Розділ 3 «Особливості чинників ризику гострого коронарного синдрому, залежно від функції нирок та фактора куріння» присвячений аналізу поширеності чинників ризику (АГ, ЦД, ожиріння, обтяжена спадковість) у хворих досліджуваних груп/підгруп – залежно від функції нирок та з врахуванням фактора куріння. Також у кожній групі/підгрупі пацієнтів представлено результати ДМАТ. Дисертантка переконливо доводить, що поширеність та виразність зазначених ЧР зростає із зменшенням рШКФ та зростанням значень САК, а ступінь нікотинової залежності, згідно з індексом куріння, прямо корелює з важкістю ураження нирок та вираженістю аналізованих у цьому розділі ЧР.

У розділі 4 «Оцінка кардіоренальних взаємозв'язків у хворих з ГКС, залежно від фактора куріння» здобувачка наводить результати аналізу структурно-функціонального стану міокарда, вмісту у крові sST2 і NT-proBNP та маркера зниження функції нирок CysC у виділених п'яти групах пацієнтів з ГКС, з врахуванням фактора куріння.

Автор встановлює, що в групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (I група) достовірно більші середні значення КДР та КСР ЛШ порівняно з пацієнтами з рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (II група). Ці ж показники достовірно вищі серед курців, порівняно з некурцями, незалежно від рівня рШКФ. Достовірно вищі у I групі ММЛШ, ІММЛШ, ТМШП та ТЗС ЛШ, причому серед курців спостерігаються вищі значення, порівняно з некурцями. У групі пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> більша частка пацієнтів з діастолічною дисфункцією, зокрема серед курців. У цієї категорії пацієнтів частіше

реєструється ексцентрична гіпертрофія ЛШ, яка серед курців виявлялась удвічі частіше, ніж серед некурців. Подібні закономірності дисертанткою відмічені і в групах пацієнтів, розподілених за рівнем показника САК. Автор зауважує, що при альбумінурії  $> 30$  мг/ммоль і наявності фактора куріння виразність структурно-функціональних змін міокарда є особливо значною.

У цьому ж розділі автор аналізує вміст у крові серцевих біомаркерів sST2 і NT-proBNP та маркера пошкодження нирок CysC у всіх п'яти групах пацієнтів. Дисертантка виявляє їх найбільші значення в осіб груп I і A3 (з альбумінурією  $> 30$  мг/ммоль), зокрема в підгрупах курців.

Регресійний аналіз отриманих результатів дав можливість дисертантці виявити достовірні прямі кореляційні взаємозв'язки цих показників, а також вивити прямі кореляційні зв'язки між зазначеними показниками і значеннями показників ЕхоКГ, такими, зокрема, як ТМШП ЛШ, ІММ ЛШ, КДР ЛШ.

**Розділ 5 «Особливості клінічного перебігу ГКС та прогнозування ризику розвитку ускладнень в госпітальному періоді, залежно від функції нирок та фактора куріння»** присвячений аналізу особливостей клінічного перебігу ГКС серед різних категорій пацієнтів, залучених у дослідження. Автор з'ясовує, що ускладнення на госпітальному етапі достовірно частіше виникали у хворих I групи, порівняно з II групою, та у пацієнтів групи A3, порівняно з групами A2 й A1, зокрема в підгрупах курців. Дисертант наводить статистично обгрунтовані вищі ризики їх виникнення серед цих осіб, а також встановлює предиктори виникнення ускладнень та порогові значення показників, які відіграють вирішальне значення у виникненні ускладнень, застосовуючи при цьому багатофакторний регресійний аналіз із побудовою ROC-кривих.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить підсумки автора щодо отриманих результатів та їх інтерпретацію в контексті даних, отриманих іншими авторами, що дає підставу стверджувати, що власне дослідження дисертанта характеризується науковою новизною і має важливе практичне значення. Свої досягнення автор узагальнює у висновках і практичних рекомендаціях, які є обгрутованими та чітко сформульованими.

**Наукова новизна роботи.** Дисертанткою вперше встановлено, що при ГКС частка курців є найбільшою серед тих категорій пацієнтів, у яких знижена рШКФ ( $< 60$  мл/хв/1,73 м) і/або підвищений показник САК ( $> 30$  мг/ммоль), що свідчить про істотний вплив куріння на функціональний стан нирок.

Доведено, що у підгрупах пацієнтів-курців, особливо в групах хворих зі зниженою рШКФ та найвищою категорією альбумінурії, наявні найбільш виразні проатерогенні зміни ліпідного обміну.

Встановлено, що порушення добового профілю АТ асоціюються зі зниженням рШКФ, високими значеннями САК та фактором куріння.

Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язків між зниженням рШКФ, збільшенням категорії альбумінурії та прогресуванням патологічного ремоделювання міокарда в пацієнтів з ГКС.

Вперше встановлено, що куріння сприяє достовірно вищим значенням CysC у пацієнтів з ГКС, зокрема за наявності рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та САК  $> 30$  мг/ммоль.

Доведено, що зростання рівнів біомаркерів sST2 та NT-proBNP асоціюється зі зниженням рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і/або підвищенням САК  $> 30$  мг/ммоль, зокрема за наявності фактора куріння.

Встановлено, що у пацієнтів-курців із зниженою рШКФ ( $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та підвищеним САК ( $> 30$  мг/ммоль) рівень CysC демонструє найсильніші кореляції з біомаркерами sST2 ( $r=0,542$ ;  $r=0,419$ ), NT-proBNP ( $r=0,534$ ;  $r=0,591$ ) та структурно-функціональними показниками серця (ТМШП ЛШ ( $r=0,484$ ;  $r=0,546$ ), ІММЛШ ( $r=0,376$ ;  $r=0,366$ ), КДР ЛШ ( $r=0,350$ ;  $r=0,335$ )).

Встановлено, що в пацієнтів з ГКС за наявності зниження рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та/або підвищення САК  $> 30$  мг/ммоль, а також фактора куріння у 2-3 рази вища частота появи рецидивів больового синдрому, гіпертензивних кризів, порушень ритму серця, епізодів гострої серцевої недостатності та на 20 % більша тривалість госпіталізації.

Встановлено предиктори підвищення ризику появи ускладнень у пацієнтів з ГКС на госпітальному етапі: зростання рівнів sST2  $\geq 45,2$  нг/мл, NT-proBNP  $\geq 349,6$  нг/мл, Cys-C  $\geq 1,3$  мг/л, ІЧ САТдоб  $\geq 44,2\%$  та ІММЛШ  $\geq$

103,2 г/м<sup>2</sup> достовірно підвищує ризик ускладненого перебігу ГКС в осіб з дисфункцією нирок за наявності фактора куріння.

**Практичне значення роботи.** Результати дослідження вказують, що для оптимізації діагностично-лікувальної тактики в пацієнтів з ГКС важливим є врахування фактора куріння, а також оцінка таких показників як рШКФ, САК, sST2, NT-proBNP, Cys-C.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність низки діагностично-лікувальних закладів, а також у навчальний процес.

**Обґрунтованість і достовірність отриманих наукових результатів.** Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі Яджин О. В., є достовірними та обґрунтованими. Вони забезпечені достатньою кількістю пацієнтів, залучених у проспективне дослідження, базуються на високому науково-методичному рівні обстежень з використанням сучасних інформативних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Отримані результати подані в описовому вигляді, опрацьовані статистично, ілюстровані 38 таблицями та 69 рисунками.

Результати дисертаційного дослідження були широко оприлюднені та обговорені на науково-практичних форумах.

#### **Зауваження**

1. Наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки, які слід усунути.
2. Дещо зменшити за об'ємом висновки, шляхом їх більш лаконічного формулювання.

#### **Запитання**

1. Які порушення ритму найчастіше виникали у Ваших пацієнтів на госпітальному етапі?
2. Які з визначених Вами предикторів виникнення ускладнень у пацієнтів з ГКС на стаціонарному етапі лікування виявились найбільш інформативними, згідно результатів Ваших спостережень?

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць Яджин Оксани Володимирівни дає підстави для висновку про те, що його дисертаційна робота на тему «Особливості функціонального стану серця, нирок та кардіоренальних взаємозв'язків у хворих з гострим коронарним синдромом: роль фактора куріння», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів Соломенчук Тетяни Миколаївни 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 з гострим коронарним синдромом, за наявності ХХН і такого чинника ризику як куріння.

Дисертаційна робота Яджин О.В. 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 року № 44, та профілю спеціалізованої Вченої ради ДФ 35.600.126, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я».

**Рецензент:**

професор кафедри сімейної медицини,  
кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького МОЗ України,  
д. мед. н., професор



**Світлик Г. В.**

ЗАСВІДЧУЮ  
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького