

РЕЦЕНЗІЯ

Склярвої Олени Євгенівни,

докторки медичних наук, доцентки кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на дисертаційну роботу **Хамуляк Христини Михайлівни «Прогнозування перебігу нестабільної стенокардії у пацієнтів з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння»**, подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина до Вченої ради ДФ 35.600.161, ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Науковий керівник: докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» **Соломенчук Тетяна Миколаївна.**

Актуальність теми дослідження. Актуальність обраної дисертанткою теми не викликає сумнівів і визначається збереженням високого внеску ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема її гострих форм, у структуру серцево-судинної смертності та інвалідизації населення. Особливу клінічну значущість у цьому контексті має нестабільна стенокардія як одна з провідних форм гострого коронарного синдрому (ГКС), перебіг якої нерідко супроводжується розвитком тяжких госпітальних ускладнень та потребує вдосконалення сучасних підходів до стратифікації ризику і прогнозування.

В останні роки суттєво зріс науковий інтерес до впливу віддалених наслідків перенесеної коронавірусної інфекції на серцево-судинну патологію. Формування постковідного синдрому (PACS) супроводжується тривалими прозапальними, ендотеліальними, метаболічними та протромботичними змінами, які потенційно можуть модифікувати клінічний перебіг

атеросклеротичних захворювань, у тому числі гострих форм ІХС. Додаткового значення ця проблема набуває за наявності таких модифікованих факторів ризику, як тютюнокуріння, що здатне посилювати системне запалення, оксидативний стрес, порушення ліпідного обміну, регуляції артеріального тиску (АТ) та процеси ремоделювання міокарда.

Водночас питання комплексної оцінки поєданого впливу постковідного синдрому та фактора куріння на клінічний перебіг нестабільної стенокардії, особливості кардіометаболічних змін, структурно-функціональний стан міокарда та ризик госпітальних ускладнень залишаються недостатньо вивченими. Саме тому виконане дисертаційне дослідження є своєчасним, науково обґрунтованим і має безперечне теоретичне та практичне значення для сучасної кардіології.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Хамуляк Христини Михайлівни є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертантка. Тема дисертації затверджена на засіданні факультетської вченої ради ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 12-10 від 25.10.2022 року).

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота повністю відповідає актуальним вимогам до структури та змісту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 199 сторінках друкованого тексту, з яких основний текст займає 123 сторінки. Робота ілюстрована 25 таблицями та 31 рисунком. Список використаних джерел налічує 184 бібліографічних описів,

серед яких 17 кирилицею та 167 латиницею. Назва роботи достовірно відображає її зміст.

У **вступі** обґрунтовано актуальність, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, сформульовані наукові гіпотези.

У **першому розділі** дисертаційної роботи авторкою ґрунтовно проаналізовано актуальні дані щодо епідеміологічного та клінічного значення постковідного синдрому у розвитку і перебігу серцево-судинної патології. Значну увагу приділено ролі тютюнокуріння як модифікованого фактора кардіоваскулярного ризику, його впливу на перебіг гострих форм ІХС та можливому потенціюванню патогенетичних проявів постковідного синдрому. Узагальнено сучасні уявлення про метаболічні порушення, системне запалення, імуноопосередковані механізми, ендотеліальну дисфункцію та інші спільні патофізіологічні ланки, що можуть визначати особливості клінічного перебігу ГКС у пацієнтів із PACS.

Другий розділ містить детальний опис дизайну дослідження, методології формування груп, критеріїв включення/виключення та сучасних методів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень.

У **третьому розділі** дисертаційної роботи представлено результати власних досліджень, присвячених вивченню особливостей прозапального та метаболічного профілю у пацієнтів із нестабільною стенокардією за наявності PACS залежно від фактора тютюнокуріння. Авторкою проведено комплексний аналіз показників ліпідного та вуглеводного обміну, оцінено зміни окремих компонентів кардіометаболічного статусу, а також досліджено їх взаємозв'язки у виділених клінічних групах. Окрему увагу приділено вивченню лабораторних маркерів системного запалення, змін основних гематологічних показників та інтегральних лейкоцитарних індексів, що дозволило більш глибоко охарактеризувати особливості запальної відповіді у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від наявності PACS та фактора тютюнокуріння.

У **четвертому розділі** дисертації авторкою проаналізовано особливості добового профілю АТ у пацієнтів із нестабільною стенокардією і PACS залежно від фактора тютюнокуріння. Встановлено, що постковідний синдром

асоціюється з більш вираженими порушеннями циркадної регуляції АТ, підвищенням середньодобових і нічних показників АТ, зростанням індексу часу гіпертензії та збільшенням частоти патологічних добових профілів. Показано, що тютюнокуріння має самостійний несприятливий вплив на показники добового моніторингу АТ, а його поєднання з PACS супроводжується найбільш вираженими гемодинамічними порушеннями у досліджуваних пацієнтів.

У **п'ятому розділі** дисертаційної роботи досліджено особливості структурно-функціонального стану серця у пацієнтів із нестабільною стенокардією поєднаною з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння. Встановлено, що PACS асоціюється з більш вираженими процесами патологічного ремоделювання міокарда, зниженням систолічної функції та підвищенням рівнів NT-proBNP, тоді як тютюнокуріння додатково посилює зазначені структурно-функціональні порушення. Отримані результати свідчать про незалежний та взаємопотенціюючий негативний вплив досліджуваних факторів на стан міокарда у даної категорії пацієнтів.

У **шостому розділі** авторкою проведено аналіз ризику розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із нестабільною стенокардією залежно від наявності PACS та фактора тютюнокуріння. Встановлено, що обидва досліджувані фактори мають незалежний та взаємопотенціюючий несприятливий вплив на перебіг захворювання, асоціюючись зі зростанням частоти госпітальних ускладнень. На підставі багатофакторного аналізу дисертанткою визначено незалежні предиктори несприятливого госпітального перебігу та запропоновано прогностичні моделі оцінки ризику розвитку ускладнень.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** опрацьовано та коректно написано порівняння результатів власного дослідження з даними міжнародної літератури. **Висновки** повністю відповідають встановленим завданням.

Дисертаційна робота відзначається цілісністю викладу, внутрішньою логікою побудови та аргументованістю висновків. Отримані результати є

науково обґрунтованими, мають достатній рівень новизни, теоретичної та практичної цінності. Матеріали дослідження впроваджені в клінічну практику, а також використані в освітньому процесі закладів вищої медичної освіти та системи післядипломної підготовки лікарів.

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи є достатньо переконливою та полягає у комплексному дослідженні особливостей клінічного перебігу нестабільної стенокардії у пацієнтів із PACS залежно від фактора тютюнокуріння. Авторкою вперше доведено, що поєднання постковідного синдрому та тютюнокуріння асоціюється з найбільш вираженими проатерогенними змінами кардіометаболічного статусу, активацією системного та клітинного запалення, більш суттєвими порушеннями добової регуляції АТ, поглибленням структурно-функціонального ремоделювання міокарда та підвищенням рівнів NT-proBNP. Встановлено незалежний прогностичний вплив постковідного синдрому, статусу та інтенсивності тютюнокуріння на ризик розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень, а також запропоновано прогностичні моделі оцінки несприятливого перебігу захворювання. Отримані результати суттєво розширюють сучасні наукові уявлення про особливості перебігу ІХС у пацієнтів із PACS та фактором тютюнокуріння, а також поглиблюють розуміння механізмів формування несприятливого кардіоваскулярного прогнозу у даній категорії хворих.

Практичне значення представленої роботи. Практичне значення одержаних результатів полягає у розширенні можливостей персоналізованої оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із нестабільною стенокардією, асоційованою з постковідним синдромом та фактором тютюнокуріння. Отримані авторкою дані дозволили визначити клініко-лабораторні предиктори несприятливого госпітального перебігу, зокрема наявність PACS, статус тютюнокуріння, а також рівень NT-proBNP, які доцільно враховувати при стратифікації ризику, виборі лікувальної тактики та плануванні заходів вторинної профілактики. Результати проведеного дослідження підкреслюють важливість детального збору анамнестичних даних щодо перенесеної COVID-19-

інфекції та фактора тютюнокуріння, включно з оцінкою його інтенсивності, для своєчасного виявлення пацієнтів високого ризику та оптимізації їх клінічного ведення.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділень кардіологічного профілю Львівської та Закарпатської областей. Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. горбачевського МОЗ України», кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Особистий внесок здобувачки. Авторка самостійно провела патентно-інформаційний пошук та критичний аналіз сучасної наукової літератури за темою дослідження, обґрунтувала вибір методів та розробила дизайн роботи. Здобувачка особисто здійснила відбір та обстеження пацієнтів, брала безпосередню участь у клінічному, лабораторному та інструментальному дослідженні, а також сформувала електронну базу даних. Самостійно виконала статистичну обробку отриманих результатів, провела їх аналіз та інтерпретацію, систематизувала дані та здійснила узагальнення, сформулювала основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Усі розділи дисертаційної роботи написані здобувачкою самостійно. Підготовку наукових публікацій за темою дисертації виконано особисто, при цьому співавтори брали участь у лікувально-діагностичному процесі та надавали консультативну допомогу.

Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях. За матеріалами дослідження опубліковано 25 наукових праць: 12 статей (із них 5 – у фахових виданнях України, 2 із них індексовані у наукометричній базі Web of Science та 1 у наукометричній базі Scopus), 1 стаття опублікована у закордонному виданні, індексованому у наукометричній базі Web of Science) та 12 тез.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. У науковій роботі Хамуляк Христини Михайлівни не виявлено

порушень принципів академічної доброчесності. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату констатувала оригінальність текстових даних, поданих у роботі.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використані у дослідженні матеріали і методи повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Дослідження проводилося на репрезентативній вибірці з 147 пацієнтів із встановленим діагнозом нестабільної стенокардії. Чітко визначені критерії включення і виключення. Методи досліджень є сучасними, інформативними та адекватними до поставлених завдань. В дисертації представлено ґрунтовний статистичний аналіз отриманих результатів. Головні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані, ґрунтуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Слід відмітити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту та оформлення дисертаційної роботи не виявлено. Виявлені незначні орфографічні, стилістичні та пунктуаційні неточності не впливають на наукову цінність і практичне значення роботи, що підтверджує високий рівень її підготовки та змістову завершеність.

Разом з тим окремі положення роботи могли б бути ще більш інформативними за рахунок ширшого обговорення отриманих результатів у контексті сучасних міжнародних досліджень. Безперечно, певний науковий інтерес становило б подальше розширення вибірки обстежених пацієнтів, що могло б додатково посилити статистичну значущість окремих підгрупових аналізів. Крім того, перспективним видається доповнення отриманих результатів даними віддаленого проспективного спостереження, що дозволило б оцінити довгострокову прогностичну цінність виявлених клініко-лабораторних предикторів. Висловлені зауваження мають переважно дискусійний характер і

жодним чином не знижують наукової цінності, теоретичного та практичного значення представленої дисертаційної роботи.

З метою наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на питання:

1. У Вашому дослідженні рівень NT-proBNP продемонстрував зв'язок як зі структурно-функціональними змінами міокарда, так і з ризиком розвитку госпітальних ускладнень. Як, на Вашу думку, цей показник може бути інтегрований у рутинний алгоритм стратифікації кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із нестабільною стенокардією?

2. У роботі Вами встановлено вищу частоту патологічних циркадних профілів артеріального тиску у пацієнтів із постковідним синдромом та фактором тютюнокуріння. Чи можуть, на Вашу думку, отримані результати впливати на індивідуалізацію антигіпертензивної терапії, зокрема щодо вибору препаратів тривалої дії або корекції часу їх прийому у цієї категорії хворих?

3. У пацієнтів із поєднанням постковідного синдрому та фактора тютюнокуріння Вами виявлено найбільш виражені ознаки патологічного ремоделювання міокарда. Які патогенетичні механізми, на Вашу думку, відіграють провідну роль у формуванні цих структурно-функціональних змін?

Висновок. Дисертаційна робота Хамуляк Христини Михайлівни «Прогнозування перебігу нестабільної стенокардії у пацієнтів з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння» за своєю актуальністю, методичним рівнем виконання роботи, обсягом матеріалу, науковою новизною, ступенем обґрунтованості положень, практичною значимістю отриманих результатів, повнотою їх викладу в опублікованих роботах, 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 (зі змінами) та наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка Хамуляк Христина

Михайлівна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина».

Рецензент:

докторка медичних наук, доцентка кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»



Handwritten signature of Olena Sklyarova

Олена СКЛЯРОВА

Підпис	<i>Handwritten signature</i>
Засвідчую	<i>Handwritten signature</i>
Провідний фахівець відділу кадрів ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"	