

## ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Вакалюка Ігоря Петровича на дисертаційну роботу Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни на тему «ДІДЖИТАЛІЗАЦІЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ З ОЦІНКОЮ ЕФЕКТИВНОСТІ РАНОЛАЗИНУ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ», що подана на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду Буковинського державного медичного університету МОЗ України з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

### 1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема гострі та хронічні форми ішемічної хвороби серця (ІХС), спричиняють значні соціальні та економічні проблеми, зумовлюючи високу смертність та скорочення тривалості життя пацієнтів різних вікових груп. Ключовим моментом у структурі смертності є своєчасність проведення діагностичних процедур, як з метою найшвидшого вибору відповідного вектору лікування, а також диференційної діагностики. Широке впровадження цифрових технологій у різні сфери життя створює передумови й для запровадження діджиталізації стандартних методів діагностики ССЗ.

Враховуючи ці позиції, дане дослідження є актуальним та своєчасним. Дисертаційна робота демонструє нові підходи до діагностики гострих та хронічних форм ІХС, а також висвітлює перспективні ефективні схеми лікування.

### 2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Маліневської-Білійчук О.В. є фундаментальним та ґрунтовним дослідженням, яке виконане на високому та сучасному науково-методичному рівні. Висновки, отримані в роботі, базуються на результатах дослідження та в повній мірі відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

Кількість клінічних спостережень є достатньою для забезпечення

достовірності отриманих результатів. Підхід до розв'язання поставлених завдань є сучасним, методичним та послідовним. У роботі застосовані сучасні методи діагностики, статистичний аналіз результатів є повним для вірогідної їх оцінки, а також для формування висновків та основних положень дисертаційного дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи в повному обсязі опубліковані у 13 наукових працях. Результати дослідження висвітлені в 4 наукових статтях (1 одноосібна) у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт та 2 наукові статті, опубліковані у виданні, що індексується базою Web of Science, а також 7 тез презентовані у матеріалах науково-практичних конференцій.

Дисертаційне дослідження є фрагментом НДР Буковинського державного медичного університету «Розробка комплексного підходу до ранньої діагностики ураження коронарних судин з використанням цифрового комп'ютерного аналізу електрокардіограми та регіонарної скоротливості міокарда» (номер держреєстрації 0117U002355) та «Виявлення ранніх маркерів дестабілізації стабільної стенокардії та попередження ускладнень» (номер держреєстрації 0120U101435), де авторка є співвиконавцем.

### **3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.**

Автором вивчені зміни нових показників діджиталізованої ЕКГ, а саме перша похідна зубця Т – відношення максимальних швидкостей (ВМШ) та показник нахилу сегмента ST (STH) в пацієнтів з гострими та хронічними формами ІХС. Визначені вікові та гендер-специфічні особливості перебігу гострих та хронічних форм ІХС, зокрема погіршення якості життя, схильності до генерації аритмій, розвиток несприятливих морфо-функціональних змін міокарда у пацієнтів віком 60 років та старше, а також відмічена краща якість життя, гірший контроль ліпідів, проте краща скоротливість міокарда у жінок порівняно з чоловіками. В роботі висвітлено, що у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) критично знижується показник ВМШ диференційованої ЕКГ, що підтверджує глибоке ішемічне ураження

міокарда. Також автор акцентує увагу на даних, що підтверджують частішу появу фонової патології, нижчу якість життя, підвищення запальних маркерів та порушений контроль глюкози, гірший структурно-функціональний стан міокарда за STEMI, порівнюючи з хворими на стабільну стенокардію (СтСт). В роботі проаналізований чіткий взаємозв'язок між маркерами запалення СРБ та ендотеліальної дисфункції ET-1 у пацієнтів зі СтСт, що підтверджено за побудови оціночного рівняння регресії. Вперше продемонстровано, що зі зниженням показника ВМШ в зоні ішемії диференційованої ЕКГ реєструється більша інтенсивність запалення та ендотеліального дисбалансу за вищих рівнів СРБ та ET-1. Продемонстрована висока ефективність включення ранолазину в базову терапію STEMI, а також перспективність включення до комплексної терапії СтСт лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату та ранолазину за оптимізації якості життя, скоротливості міокарда, позитивного впливу на метаболізм глюкози, а також стабілізацію маркерів діджиталізованої ЕКГ.

Важливим аспектом роботи є широкий та науково обґрунтований підхід до діагностики та лікування STEMI та СтСт. На основі отриманих даних сформульовані наукові та практичні висновки.

#### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Отримані висновки і наукові положення, які висвітлені в дисертаційній роботі, повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи. Обсяг використаної літератури був достатнім для ретельного аналізу стану проблеми та визначення питань, які є невизначеними та суперечливими.

Чітко описаний дизайн дослідження, сформовані критерії включення та виключення з дослідження, рандомізовані пацієнти на групи.

Дисертанткою опрацьовані дані достатньої кількості хворих для отримання достовірних результатів та опису їх наукового значення. Результати, одержані в ході дисертаційного дослідження, є статистично значимими та об'єктивними. При виконанні дисертаційної роботи дотримані положення Гельсінської декларації,

Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та відповідно до чинного законодавства України.

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертаційне дослідження Маліневської-Білійчук О.В. виконане на високому науковому рівні, що базується на достатній кількості фактичного матеріалу з використанням сучасних методів статистичного аналізу.

Авторка використала актуальні методики дослідження. Результати, отримані в дослідженні, можна вважати достовірними, оскільки одержані на базі достатньої кількості досліджень та клінічних спостережень. Статистична обробка матеріалу виконана з використанням сучасних статистичних методів аналізу даних. Отримані висновки повністю відповідають меті та завданням дисертаційного дослідження та цілком підтверджуються результатами роботи, наукові положення та практичні рекомендації – науково підтвержені.

Зазначається, що висновки та практичні рекомендації повністю узгоджуються з матеріалами дисертації та є науково обґрунтованими, логічними, повними та демонструють основні результати роботи.

Дисертаційна робота, виконана за попередньо розробленим дизайном, з використанням актуальних методів дослідження, містить достатню кількість репрезентативних даних та достовірних результатів, необхідних для вирішення поставлених завдань та реалізації мети.

#### **6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження.**

Практичне значення дисертаційної роботи не має сумнівів. Одержані результати доповнюють та розширюють існуючі дані щодо клініко-діагностичних особливостей перебігу ІХС залежно віку, статі та клінічної форми. Важливим внеском роботи є вивчення першої похідної зубця Т – відношення максимальних швидкостей (ВМШ), а також висоти нахилу сегмента ST (STH) за діджиталізації ЕКГ. Продемонстровано, що показник ВМШ в зоні ішемії знижується при ішемічних

ураженнях міокарда, найінтенсивніше при STEMI, тоді як за показником ВМШ у відведенні V2 можна оцінити гіпертрофічні зміни лівого шлуночка, який за їх наявності збільшується. В цьому плані дисертанткою вивчені нові діагностичні показники, які удосконалюють менеджмент пацієнтів з ССЗ.

Перспективною є позиція дисертантки щодо оптимізації схем лікування при STEMI та стабільній стенокардії (СтСт). Встановлена клінічна ефективність включення ранолазину в базову терапію STEMI, а також перспективною комбінацією для модифікації терапевтичного підходу за СтСт були лерканідипін та еналаприл в складі «поліпіл» препарату та ранолазин, як додаток комплексного лікування.

Доказом практичної цінності роботи є акти впровадження запропонованих методів діагностики та оптимізації лікування в практичну діяльність лікувальних закладів: КП «Лікарня №1» Житомирської міськради, КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського», ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», КП «Медичне об'єднання Луцької міської територіальної громади», КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради». Положення, отримані в дисертаційній роботі Маліневської-Білійчук О.В., використовуються при підготовці практичних занять та лекцій та впроваджені в навчальних процес медичних навчальних закладів, а саме Івано-Франківського національного медичного університету, Полтавського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертація написана відповідно до вимог оформлення дисертаційних робіт та складається з анотації, написаної українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних результатів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота містить 53 таблиці та 21 рисунок.

У вступі дисертантка обґрунтувала актуальність теми наукового дослідження, сформулювала мету, завдання дослідження, відзначила приналежність роботи до наукових програм, описала наукову та практичну значимість дослідження, особистий внесок здобувачки, а також представила список публікації та дані щодо апробації результатів дослідження.

В розділі, що стосувався огляду літератури, авторка продемонструвала належний рівень вмінь щодо пошуку та аналізу наукових досліджень, здатність до систематизації даних та формування базису для власних наукових досліджень.

У розділі «Матеріали та методи» дисертантка чітко описала дизайн дослідження, висвітлила критерії включення та виключення. Відбір методик повністю відповідав меті та завданням дисертаційної роботи. Статистична обробка виконана на належному рівні, що створило передумови для якісного узагальнення отриманих результатів.

У третьому розділі авторка описує клініко-діагностичні особливості пацієнтів з ІХС залежно клінічної форми ІХС, віку та статі. У резюме даного розділу авторка відмічає, що пацієнти за STEMI мають гіршу якість життя, нижчу скоротливість міокарда, вищу активність запального процесу, більш виражене порушення симпатопарасимпатичного балансу за показником варіабельності серцевого ритму SDNN, значно більшу тривалість ішемії та критичне зниження показника ВМШ диференційованої ЕКГ, порівняно з пацієнтами зі СтСт. Встановлена роль віку та статі у особливостях перебігу ІХС. Встановлено, що збільшення віку пацієнтів за ІХС більше 60 років асоціюється з більшою аритмогенністю міокарда, гіршою якістю життя, більш вираженим порушенням морфо-функціонального стану серця, порівняно з пацієнтами молодшого віку. Гендерний розподіл демонстрував кращу якість життя, оптимальніші структурні та функціональні параметри міокарда, проте гірший контроль ліпідів у жінок порівняно з чоловіками.

У четвертому розділі продемонстрована роль фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) в оцінці стану ішемізованого міокарда. Встановлено, що пацієнтам зі STEMI з ФВ ЛШ <50% притаманна частіше поява повторного ІМ, вища ЧСС, більш значне підвищення тропоніну I, що обумовлює гірший прогноз. Зниження ФВ ЛШ

менше 60% у хворих СтСт асоціюється з більшим запальним статусом та більшими проявами ендотеліальної дисфункції за рівнями СРБ та ET-1, а також з погіршенням якості життя. Оцінено значення рівня СРБ у хворих на СтСт. В роботі встановлено, що вищі рівні СРБ асоціювалися з більшим ризиком виникнення порушень ритму, вищим ET-1 та нижчими значеннями ВМШ в зоні ішемії. Дисертантка також резюмувала, що зниження ВМШ диференційованої ЕКГ асоціювалося з гетерогенністю потенціалів дії в різних частинах міокарда з деполяризованими та реполяризованими зонами, що сприяло генерації аритмій. Також підкреслено, що нижчі показники ВМШ в зоні ішемії асоціюються з нижчою ФВ ЛШ, що обумовлює негативне прогностичне значення падіння показника ВМШ за ішемії.

У п'ятому розділі продемонстрована ефективність додавання ранолазину до базової терапії STEMI, що підтверджується оптимізацією якості життя, зменшенням активності запалення, в нормуванням рівня глюкози, покращенням стану вегетативної модуляції та підвищенням ВМШ диференційованої ЕКГ, що додатково свідчить про зменшення ішемії міокарда. У всіх хворих на СтСт трьох груп встановлено зменшення ЧСС, САТ та ДАТ, покращення якості життя та зменшення ВМШ у відведенні V2, що свідчить про позитивний вплив на гіпертрофований міокард лівого шлуночка, проте авторка виокремила, що у групі за включення в комплексну терапію лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату та ранолазину покращувалася систолічна функція, вуглеводневий обмін за зниження глюкози та підвищувався показник ВМШ диференційованої ЕКГ, що свідчило про стабілізацію електрогенезу фази реполяризації.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» написаний об'ємно, в якому авторка підводить підсумок одержаних результатів, а також проводить паралелі з даними наукових робіт вітчизняних та закордонних авторів, підкреслює основні положення та факти.

Висновки сформовані відповідно до мети та завдань дослідження, узагальнюють отриману інформацію. Практичні рекомендації актуальні та значимі, можуть бути легко впроваджені в практичну медицину.

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження дають можливість практикуючим лікарям розширити діагностичний арсенал гострих та хронічних форм ІХС за вивчення показників діджиталізованої ЕКГ, які також є перспективним інструментом оцінки ефективності лікування. Запропоновані нові схеми терапії можуть бути покладені в основу протоколів ведення хворих на STEMI та СтСт.

## **9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційного дослідження немає. Текст дисертації містить поодинокі граматичні та стилістичні огріхи, які не впливають на значущість роботи в цілому.

У ході аналізу дисертаційної роботи виник ряд запитань для дискусії:

1. Які властивості ранолазину обумовили інтерес до вивчення ефективності його включення в базову терапію STEMI?
2. Що, на Вашу думку, лежить в основі гендерних клініко-діагностичних відмінностей у пацієнтів з гострими та хронічними формами ІХС?
3. Якою є маркерна роль визначення СРБ та ET-1 у пацієнтів зі СтСт?

## **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Текст представлених матеріалів дисертаційного дослідження Маліневської-Білійчук О.В. є оригінальним (рівень оригінальності - 95,8%). Ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації в ході перевірки не виявлено.

## **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Маліневської-Білійчук Олександрі Володимирівни на тему «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Ташука Віктора Корнійовича, є



повністю завершеною, самостійно-виконаною науково-дослідною роботою, що має теоретичне та практичне значення.

Дисертаційне дослідження виконане на високому сучасному методологічному рівні, є актуальним, його обсяг, достовірність отриманих результатів, висновків та положень, наукова новизна та практичне значення відповідають встановленим вимогам, що передбачені пунктами 6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», який затверджено Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а дисертантка Маліневська-Білійчук Олександра Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

**Офіційний опонент:**

**доктор медичних наук, професор кафедри  
внутрішньої медицини № 2 та медсестринства  
Івано-Франківського національного  
медичного університету**

**Вакалюк Ігор Петрович**



<b>ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ</b>	
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
«	» 20__ р.
Підпис	<i>Игорь Петрович Вакалюк</i>
Прізвище	<b>ЗАКА</b>