

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини

Буковинського державного медичного університету

Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни

на тему «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолоазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів», на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

## ВИТЯГ

із протоколу спільного засідання наукової комісії і кафедр: *внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини; внутрішньої медицини; пропедевтики внутрішніх хвороб та внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб* Буковинського державного медичного університету від 16.04.2024 року.

### Присутні:

**Голова засідання:** проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків, д.мед.н., професор Савка І.Г.

д.мед.н., професор Тащук В.К.,

д.мед.н., професор Хухліна О.С.,

д.мед.н., професор Ілащук Т.О.,

д.мед.н., професор Федів О.І.,

д.мед.н., професор Захарчук О.І.,

д.мед.н., професор Присяжнюк В.П.,

д.мед.н., професор Сорокман Т.В.,

к.мед.н., доцент Сем'янів І.О.,

к.мед.н., доцент Ясніковська С.М.,

к.мед.н., доцент Амеліна Т.М.,

к.мед.н., доцент Гречко С.І.,

к.мед.н., доцент Гінгуляк О.М.,

к.мед.н., доцент Руснак І.Т.,

к.мед.н., доцент Поліщук О.Ю.,

к.мед.н., доцент Іванчук П.Р.,

к.мед.н., доцент Аль Салама Мухамед Васек Обейд,

к.мед.н., доцент Хребтій Г.І.,

к.мед.н., доцент Бобкович К.О.,

к.мед.н., доцент Глубоченко О.В.,

к.мед.н., доцент Васюк В.Л.,

к.мед.н., доцент Доголіч О.І.,

к.мед.н., доцент Гарздюк І.В.,

к.мед.н., асистент Неміш І.Л.,

к.мед.н., асистент Колодніцька Т.Л.,

к.мед.н., асистент Вівсяник В.В.,  
к.мед.н., асистент Чернецька Н.В.,  
аспірант Бота Р.,  
аспірант Литвиненко О.,  
аспірант Галицька В.,  
аспірант Шурма А.,  
аспірант Муринюк Т.,  
аспірант Фрунза А.,  
аспірант Марчук І.,  
аспірант Чобану Я.

**Секретар засідання:** начальник наукового відділу з сектором інноваційного розвитку, доктор філософії Доманчук Т.І.

### **ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії аспіранта кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни на тему: «**Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів**» в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

**Науковий керівник:** д.мед.н., професор Тащук Віктор Корнійович, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

#### **Рецензенти:**

д.мед.н., професор Ілащук Тетяна Олександрівна, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

д.мед.н., професор Федів Олександр Іванович, завідувач кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**СЛУХАЛИ:** доповідь аспіранта Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни, яка виклала суть та основні положення дисертації на тему: «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів».

Аспірант обґрунтувала мету і завдання дослідження, відзначила актуальність роботи, окреслила методи дослідження, виклала результати дослідження та висновки (14 хв.).

**Науковий керівник:** д.мед.н., професор Тащук Віктор Корнійович дав позитивну характеристику аспіранту.

У науковій дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Хухліна О.С., д.мед.н., професор Ілашук Т.О., д.мед.н., професор Федів О.І., д.мед.н., професор Захарчук О.І., к.мед.н, доцент Ясніковська С.М., к.мед.н, доцент Сем'янів І.О., к.мед.н, доцент Гінгуляк О.І., к.мед.н, доцент Гречко С.І., к.мед.н, асистент Колодніцька Т.Л.

**Питання задавали:**

**Д.мед.н., професор Федів О.І.**, завідувач кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**Запитання: 1.** Які додаткові показники можна визначити на базі програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» та яке їх практичне значення?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. За використання медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» можна визначити показники регіонарної скоротливості, дослідити показники варіабельності серцевого ритму, зміни фази реполяризації на ЕКГ за кількісної оцінки нахилу сегмента ST із визначенням спрямування сегмента ST після точки J, кута  $\beta$  спрямування сегмента ST та висоти спрямування нахилу сегмента ST (STH) через 1 секунду реєстрації та оцінити диференційований зубець T за побудови першої похідної зубця T з визначенням показників ВМШ та ВСЕЗ. Оцінка варіабельності серцевого ритму за використання «Смарт-ЕКГ» можлива при тривалості запису в 30 секунд є можливим до використання частіше під час звичайної медичної допомоги на різних ланках її надання, оскільки 24-годинний моніторинг ЕКГ не завжди є доступним. Показник ВМШ знижується при первинних змінах фази реполяризації та підвищується при вторинних змінах фази реполяризації – корисний інструмент диференційної діагностики. Збільшення STH асоціюється з порушеннями трансмурального вольтажного градієнту та корелює з тяжкістю ураження ішемізованого міокарда.

**Запитання: 2.** Яке місце в чинних guidelines займають вибрані Вами препарати для лікування стабільної стенокардії?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. При виборі препаратів включення в терапію керувалися рекомендаціями European society of cardiology 2019. Терапією першої лінії є бета-адреноблокатори та/або блокатори кальцієвих каналів для контролю ЧСС та симптомів. Якщо симптоми успішно не контролюються варто розглянути комбінацію бета-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів. Варто розглянути нікорандил, ранолазин, івабрадин чи триметазидин в якості терапії другої лінії для зменшення нападів стенокардії та покращення толерантності до фізичного навантаження у осіб які не переносять, мають протипоказання до використання бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів тривалої дії, у яких симптоми неналежно контролюються цими препаратами. Нітрати короткої дії рекомендовані для негайного зменшення симптомів стенокардії. Статини рекомендовані, оскільки пацієнтів з хронічним коронарним синдромом відносять до групи високого ризику. У всіх обстежених пацієнтів була супутня артеріальна гіпертензія, тому згідно рекомендацій їм призначали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

**Запитання: 3.** Про що свідчили клініко-діагностичні характеристики пацієнтів в розподілі груп щодо показника першої похідної зубця Т - ВМШ у хворих на STEMI?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Наші результати демонструють, що нижчі показники ВМШ в зоні ішемії асоціюються з нижчою фракцією викиду лівого шлуночка, що обумовлює негативне прогностичне значення зниження показника ВМШ за ішемії. Також за нижчих показників ВМШ реєстрували нижчі значення SDNN, що свідчило про переважання вегетативної модуляції в бік симпатичної гілки. Зниження ВМШ асоціювалося з гетерогенністю потенціалів дії в різних частинах міокарда з деполяризованими та реполяризованими зонами, що спричиняло різницю трансмембранного потенціалу дії між двома ділянками та сприяло генерації аритмій. При нижчих рівнях ВМШ реєстрували більшу тривалість ішемії та елевацію сегмента ST, що вказувало на вираженіші ішемічні зміни. Нижчі значення ВМШ в зоні ішемії асоціюються з гіршими клініко-діагностичними характеристиками пацієнтів за STEMI.

**Д.мед.н., професор Глашук Тетяна Олександрівна,** завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**Запитання: 1.** В чому полягає діагностична цінність визначення показника ВМШ при різних станах, що асоціюються з аномаліями зубця Т в розподілі функціональних та органічних серцево-судинних захворювань?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Показник відношення максимальних швидкостей відображає патофізіологічні процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка і дозволяє диференціювати зміни фази реполяризації. Нами були оцінені нормативні значення ВМШ у практично здорових осіб. Встановлено, що існує суттєве переважання показника ВМШ при гіпертрофії лівого шлуночка, натомість мінімальний рівень ВМШ визначений для інфаркту міокарда. Проміжною ланкою між ВМШ за інфаркту міокарда та ВМШ у практично здорових осіб є значення ВМШ у хворих на стабільну стенокардію зі зростанням показника за зменшення тяжкості функціонального класу. При функціональних захворюваннях (наприклад при вегето-судинній дистонії) ВМШ має значення близькі до практично здорових осіб або несуттєво нижчі.

**Запитання: 2.** Ваш погляд на результати попередніх досліджень, в яких вивчалася ефективність ранолазину у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. У результаті проведення низки вагомих досліджень (MARISA, CARISA, ERICA) було доведено антиішемічну та антиангінальну ефективність ранолазину як у монотерапії, так і в потенціюванні антиангінальної активності антагоністів кальцію, бета-адреноблокаторів і нітратів тривалої дії. У пацієнтів достовірно зростала толерантність до фізичних навантажень, зменшувалася кількість нападів стенокардії та потреба у прийманні нітратів короткої дії. Накопичені дані клінічних досліджень дозволяють констатувати той факт, що ранолазин

позитивно впливає на глюкометаболічний гомеостаз, тобто ефективний у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом типу 2. Це підтвердили результати роботи TERISA.

**Запитання: 3. Про що свідчить демонстрована Вами залежність рівня СРБ, ET-1 та показника диференційованої ЕКГ – ВМШ?**

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Запалення та ендотеліальна дисфункція оцінені за вищих значень С-реактивного білка та ендотеліну-1 мають негативний вплив на електрогенез, що пояснюється значно нижчими рівнями ВМШ в зоні ішемії та асоціюється з більшими несприятливими змінами електричного балансу міокарда та більш вираженими ішемічними змінами.

**Д.мед.н., професор Хухліна О.С.,** завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**Запитання: 1. Який механізм впливу ранолазину на метаболізм глюкози?**

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Ранолазин забезпечує деяке покращення глюкометаболічного гомеостазу шляхом посилення утилізації глюкози. Досліджувалося, що ранолазин сприяє збільшенню секреції інсуліну у відповідь на перевантаження глюкозою. При нормальних рівнях глюкози стимуляція інсуліну не відбувається, що попереджає розвиток гіпоглікемії. Нещодавні дослідження продемонстрували ймовірний позитивний вплив на підвищення чутливості рецепторів до інсуліну.

**Запитання: 2. Про що свідчать зміни холтерівського моніторингу ЕКГ при включенні ранолазину в базову терапію інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST?**

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Додавання ранолазину у лікування STEMI сприяло підвищенню показника варіабельності серцевого ритму – SDNN на приблизно 70%, що підтверджувало покращення симпато-парасимпатичного балансу. Включення ранолазину також сприяло зменшенню тривалості ішемії та більш ефективного зниженню елевованого сегмента ST, що продемонструвало антиішемічний ефект ранолазину. Дисперсія інтервалу QT зменшилася на 25%, що свідчить про зменшення ризику виникнення небезпечних шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті.

**Д.мед.н., професор Захарчук Олександр Іванович,** завідувач кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**Запитання: 1. Яке практичне значення вашого дослідження?**

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. За допомогою програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» можна визначати додаткові клініко-діагностичні показники, а саме показник першої похідної зубця Т – ВМШ, для диференціації первинних та вторинних змін фази реполяризації. Рекомендовано пацієнтам зі STEMI до базової терапії додавати ранолазин в дозі 500 мг двічі на добу, а пацієнтам зі стабільною стенокардією -

лерканідипін та еналаприл в складі «поліпіл» препарату 10/10 мг та ранолазин 500 мг двічі на добу протягом 1 місяця для покращення якості життя, скоротливості міокарда та внормування маркерів електричної нестабільності за діджиталізації ЕКГ.

**К.мед.н., доцент Ясніковська Світлана Михайлівна**, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**Запитання: 1.** Якими були критерії виключення з дослідження? Та чи залучалися в роботу вагітні та жінки в період лактації?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Критеріями виключення були вік  $\leq 23$  або  $\geq 83$  роки, злякисні новоутворення, аутоімунні захворювання, алкогольна чи наркотична залежність, тяжка ниркова та печінкова недостатність, психічні розлади та відмова від підписання добровільної інформованої згоди на включення в наукове дослідження. Вагітним та пацієнткам в період лактації ранолазин не показаний, оскільки в дослідженнях на тваринах виявили, що ранолазин мав ембріотоксичну дію, а також міг проникати в грудне молоко, що обумовлює негативний вплив на плід.

**К.мед.н., доцент Гінгуляк Олександр Миколайович**, доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України

**Запитання: 1.** Чи всі пацієнти зі STEMI пройшли процедуру первинного черезшкірного коронарного втручання?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Всього обстежили 45 пацієнтів зі STEMI. 40 пацієнтів пройшли процедуру первинного черезшкірного коронарного втручання.

**К.мед.н., асистент Колодніцька Тетяна Леонідівна**, асистент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України

**Запитання: 1.** Скільком пацієнтам зі стабільною стенокардією було проведено черезшкірне коронарне втручання?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Всього обстежили 90 пацієнтів зі стабільною стенокардією, з яких 13 пацієнтам проведено процедуру черезшкірного коронарного втручання.

**К.мед.н., доцент Сем'янів І.О.**, доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**Запитання: 1.** Хто з вітчизняних та зарубіжних вчених займався подібними дослідженнями?

**Аспірант:** Дякую за запитання, дозвольте відповісти. Дослідження сягають 70-х років минулого століття, а саме вивчення першої похідної зубця Т вченим Паулом Лангером. В Україні займалися фазовим аналізом ЕКГ за допомогою фазографа Л.С. Файнзільберг та І.А. Чайковський.

На всі запитання аспірант дала вичерпні відповіді.

## **1. Виконання освітньо-наукової програми**

Аспірантом Маліневською-Білійчук О.В. повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Буковинського державного медичного університету.

Аспірант Маліневська-Білійчук О.В. здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (напрямок «Внутрішні хвороби»); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

**2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми)**

Індивідуальний план наукової роботи аспіранта Маліневської - Білійчук О.В. був затверджений рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету від 01.10.2020 р. (протокол № 2). Науковий керівник, д.мед.н., професор Ташук Віктор Корнійович, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету. Термін виконання роботи: 2020-2024 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи аспіранта виконані своєчасно, в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні, інструментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

**3. Актуальність дисертації.** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності та втрати працездатності серед осіб обох статей у всьому світі. Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, впродовж багатьох років ішемічна хвороба серця вважається однією з провідних причин скорочення тривалості життя через хворобу у багатьох країнах. Відмічається, що в Україні рівень смертності від ішемічної хвороби серця є в рази більшим, ніж у інших європейських країнах. Кількість смертей, спричинених гострим коронарним синдромом становить 1,8 мільйонів випадків в світі щорічно. Впродовж останніх років кількість госпіталізацій через гострий коронарний синдром зменшилася внаслідок впливу на фактори ризику, впровадженню вторинної профілактики серцево-судинних захворювань та

оптимізації способу життя. Незважаючи на відносне зменшення частки STEMI, як одного з найтяжчих проявів ГКС, його тягар все ще становить близько 40% усіх випадків. Очікується, що кількість пацієнтів із хронічним коронарним синдромом зросте в зв'язку з подовженням тривалості життя, появою більшої кількості фонові патології, такої як цукровий діабет та артеріальна гіпертензія, а також завдяки впровадженню новітніх терапевтичних інвазивних тактик. Згідно актуальних статистичних даних, поширеність стабільної стенокардії, як одного з клінічних сценаріїв ХКС, серед дорослого населення ( $\geq 20$  років) становить 4,1%, тоді як у віці старше 45 років - від 5 до 12%. З огляду на значний тягар STEMI та стабільної стенокардії важливим є проведення вчасного та повного обстеження, тому впровадження нових діагностичних тактик та терапевтичних схем є актуальними напрямками медицини.

**4. Тема дисертації затверджена** Вченою Радою Буковинського державного медичного університету як «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів» (протокол № 2 від 01.10.2020 р. зі змінами протокол № 9 від 22.02.2024 року).

**5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження аспіранта Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни на тему «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів» виконано в межах НДР кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини 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). Дисертант є співвиконавцем окремих фрагментів цієї роботи.

**6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна**

Аспірантом визначені мета та завдання дослідження; розроблена його програма, обрані методи і визначені обсяги дослідження; проаналізовані та узагальнені дані фахової наукової літератури; розроблено дизайн дослідження на підставі чого доповнено наукові дані щодо клініко-функціональних особливостей пацієнтів з гострими та хронічними формами ішемічної хвороби серця в розподілі діагнозів, віку та статі. Проаналізовано залежність рівня С-реактивного білка від ендотеліну-1, фракції викиду лівого шлуночка та показників діджиталізованої ЕКГ. Проведено дослідження щодо ефективності включення ранолазину в базову терапію STEMI, а також порівняння ефективності включення в комплексне лікування стабільної стенокардії лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату або лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату та ранолазину або раміприлу та



ранолазину за оцінки якості життя, скоротливості, зміни лабораторних показників та маркерів електричної нестабільності діджиталізованої ЕКГ.

**7. Нові науково обґрунтовані теоретичні та / або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень.** Результати проведених аспірантом досліджень вказують на вагомий вклад у практичну та теоретичну медицину, зокрема розширення розуміння клініко-діагностичних характеристик пацієнтів в розподілі віку, статі та клінічної форми ІХС. Встановлено, що пацієнти за STEMI з фракцією викиду лівого шлуночка менше 50% мають вищу ЧСС, більші рівні тропоніну та вищі значення STN в період максимальної елевації сегмента ST за діджиталізації ЕКГ. Відмічено, що при перевищенні рівня С-реактивного білка вище 0,5 мг/дл та ендотеліну-1 понад 7,83 пг/мл у хворих на стабільну стенокардію спостерігається схильність міокарда до аритмогенезу. Вперше встановлено, що при нижчих значеннях першої похідної зубця T – показника ВМШ відмічається більша запальна реакція та ендотеліальна дисфункція, про що свідчать вищі рівні С-реактивного білка та ендотеліну-1. Уперше на підставі клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень, в тому числі за діджиталізації ЕКГ визначена клінічна ефективність включення ранолазину в базову терапію STEMI. Визначено, що найефективнішою комбінацією для включення в комплексну терапію стабільної стенокардії є лерканідипін та еналаприл в складі «поліпіл» препарату та ранолазин з метою покращення скоротливості міокарда та оптимізації маркерів електричної нестабільності, порівняно з включенням лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату чи раміприлу та ранолазину.

**8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених та пролікованих (135 осіб) пацієнтів із використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень і містить необхідну наукову інформацію.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння, а також підтвердження власних даних. Наукові положення і висновки базуються на результатах власних досліджень та достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Аспірантом проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів статистики. Отже, отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

**9. Апробація результатів дисертації**

Основні наукові положення та результати досліджень оприлюднені на науково-практичних конференціях різних рівнів: XII науково-практичній

конференції Всеукраїнської асоціації аритмологів України (м. Київ, 19 травня, 2022 року); XIX Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (м. Ужгород, 27-29 жовтня 2022 року); XXII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21-24 вересня 2021 року); XIII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 18-19 травня 2023 року); 102-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 року); III-ій науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (м. Чернівці, 21 червня 2023 року); 105-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 року).

#### **10. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових**

**публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації**

За матеріалами дисертації опубліковано 13 друкованих праць: 4 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, включеному у наукометричну базу Web of Science та 7 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в працях, які опубліковані зі співавторами, є основним.

#### **11. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист**

Дисертантом особисто визначено напрямки роботи, сформульовано завдання дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, відібрано і проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Аспірантом особисто здійснювалося спостереження за хворими в динаміці, систематизовані результати дослідження, проведений аналіз, узагальнення та статистична обробка результатів. Автором самостійно написані всі розділи дисертації. Формулювання мети, дизайну дослідження, висновків та практичних рекомендацій здійснено разом з науковим керівником.

#### **12. Висновок Комісії з питань етики**

Комісія з питань етики, щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни на тему «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолозину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів» позитивно оцінила наукову роботу (протокол №5 від 15.02.2024 р.).

### **13. Характеристика первинної документації**

Комісія з перевірки первинної документації дисертаційної роботи при Буковинському державному медичному університеті, провела перевірку первинної документації дисертації Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни і дійшла висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї.

### **14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату**

Комісією Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) проведено первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни на тему «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (95,8%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

### **15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації**

Дисертація оформлена відповідно до вимог, побудована за традиційною схемою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Дисертація викладена на 246 сторінках, обсяг основного тексту складає 162 сторінки.

У вступі автором викладено актуальність теми, мету і завдання роботи, наукову новизну, практичне значення та впровадження результатів роботи, апробацію результатів дослідження, загальну характеристику роботи.

Перший розділ – огляд літератури під назвою «Сучасний погляд на діагностику та оптимізацію лікування гострого та хронічного коронарних синдромів. Можливості діджиталізації електрокардіограми» викладено на 20 сторінках та складається із 3 підрозділів. У підрозділі 1.1 описана актуальність проблеми гострого та хронічного коронарних синдромів. У підрозділі 1.2 висвітлено особливості діагностики гострого та хронічного коронарних синдромів, а також можливості діджиталізованої ЕКГ. У підрозділі 1.3 окреслено терапевтичні перспективи у менеджменті пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами. Розділ завершується коротким резюме огляду літератури. Викладений матеріал свідчить про вміння автора критично і логічно оцінити стан проблеми, що вивчається, і провести глибокий аналіз невирішених питань.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» на 12 сторінках викладено розподіл обстежених пацієнтів на групи, загальну характеристику досліджень, алгоритм лікування пацієнтів з гострими та хронічними формами

ішемічної хвороби серця. Детально розписані клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження, зокрема алгоритми оцінки показників діджиталізованої ЕКГ, методи статистичної обробки даних. Розділ структуровано на 6 підрозділів, ілюстровано 4 рисунками.

Третій розділ, що має назву «Особливості перебігу гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця в розподілі діагнозів, віку та статі», викладений на 28 сторінках, складається з трьох підрозділів. У підрозділах 3.1-3.3 автор наводить клініко-діагностичні характеристики пацієнтів в розподілі клінічної форми ІХС, віку та статі. Розділ достатньо ілюстрований (3 рисунки та 15 таблиць).

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений результатам аналізу клініко-діагностичних характеристик в розподілі фракції викиду лівого шлуночка, ендотеліну-1, С-реактивного білка та показника першої похідної зубця Т – відношення максимальних швидкостей у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Розділ викладений на 39 сторінках, структуровано на 8 підрозділів. У ньому автор наводить особливості характеристик пацієнтів залежно вищевказаних розподілів. Розділ широко ілюстрований (12 рисунків та 17 таблиць).

П'ятий розділ під назвою «Ефективність ранолазину у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST в зіставленні зі стабільною стенокардією» присвячений клінічній оцінці лікування пацієнтів. Він поданий на 32 сторінках, складається із 2 підрозділів. У першому підрозділі висвітлено зміну клінічних, лабораторних та інструментальних показників у групі базової терапії за STEMI в порівнянні з групою базової терапії за STEMI при включенні ранолазину. У другому підрозділі порівнювали ефективність включення лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату чи лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату та ранолазину чи раміприлу та ранолазину в складі комплексної терапії стабільної стенокардії. Розділ ілюстровано 21 таблицею та 2 рисунками.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження викладений на 26 сторінках. Автор висвітлює основні результати роботи, порівнює власні результати досліджень та співставляє їх, використовуючи сучасні дані літератури, проводить дискусію.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням роботи.

Список використаних джерел містить 292 найменування, із них 27 – кирилицею, 265 – латиною. Оформлений згідно вимог. Звертає увагу значний відсоток англomовної літератури.

Загалом робота викладена грамотно, літературною українською мовою, містить у собі наукову новизну та має практичний вихід.

### **16. Новизна дослідження та одержаних результатів**

Поглиблено наукові знання стосовно клініко-діагностичних особливостей хворих за STEMI в порівнянні зі стабільною стенокардією. Відмічено, що для пацієнтів за STEMI притаманна частіша наявність коморбідної патології, нижча якість життя, гірший стан емоційного

благополуччя, вищі маркери запалення, рівні глюкози, вираженіші порушення систолічної функції ЛШ, більша тривалість ішемії, за цілодобового моніторингу ЕКГ, критичне зниження маркера електричної нестабільності міокарда показника диференційованої ЕКГ ВМШ в зоні ішемії та підвищення STH, за діджиталізації ЕКГ. Встановлені нові особливості перебігу гострих та хронічних форм ІХС в розподіл віку. Пацієнти віком  $\geq 60$  років за гострих та хронічних форм ІХС мають гіршу якість життя, несприятливі зміни структурно-функціональних параметрів міокарда, про що свідчить нижча фракція викиду лівого шлуночка та більші розміри лівого передсердя, схильність міокарда до аритмогенезу, прогностично несприятливе зміщення сегмента ST щодо ізолінії за показником STH в зоні ішемії та частіше дво- та трисудинне ураження коронарних артерій. У жінок виявили гірший контроль ліпідів, вищі рівні швидкості осідання еритроцитів, проте нижчий креатинін, кращі структурні параметри та скоротливість міокарда. Встановили взаємозв'язки між ендотеліальною дисфункцією, запаленням та порушеннями електрогенезу. У пацієнтів зі стабільною стенокардією при перевищенні рівня ендотеліну-1 понад 7,83 пг/мл та СРБ понад 0,5 мг/дл відмічається схильність міокарда до виникнення порушень ритму та збільшення ЧСС. Оціночне рівняння регресії для зіставлення показників СРБ та ET-1 свідчить про сильний прямий зв'язок, статистично надійний. Побудова рівняння множинної регресії з залежною змінною СРБ та факторами впливу (ET-1, ФВ ЛШ, ВМШ та STH в зоні ішемії) вказує на сильний зв'язок, статистично значимий. Вдосконалено схему терапії пацієнтів за STEMI, яка передбачала включення ранолазину до базової терапії. Уточнено, що найефективнішою комбінацією для додавання в фармакологічне лікування СтСт є лерканідипін та еналаприл в складі «поліпіл» препарату та ранолазин для покращення скоротливості міокарда та стабілізації електрогенезу первинних змін фази реполяризації за ішемії, порівнюючи з включенням до комплексної терапії лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату чи раміприлу та ранолазину.

### **17. Практичне значення роботи**

Практична значимість роботи визначається обґрунтуванням доцільності визначення додаткових діагностично-прогностичних маркерів діджиталізованої ЕКГ в зоні ішемії, а саме показник першої похідної зубця T - ВМШ за диференціації ЕКГ, який знижується при первинних змінах фази реполяризації при захворюваннях ішемічного генезу, та показник STH, збільшення якого асоціюється з появою трансмурального вольтажного градієнту, а ступінь його підвищення відповідає вираженості ішемічного ураження. Оцінювати гіпертрофічні зміни ЛШ рекомендовано за змінами показників ВМШ та STH у відведенні V2. Значення ВМШ у відведенні V2 збільшується при вторинних змінах фази реполяризації в умовах гіпертрофічних змін ЛШ при диференціації ЕКГ. Запропоновано в базову терапію STEMI додавати ранолазин в дозі 500 мг двічі на добу протягом 1 місяця з метою покращення якості життя, структурно-функціонального стану міокарда, зменшення запальної реакції та внормування маркерів електричної нестабільності діджиталізованої ЕКГ. Рекомендовано в комплексне лікування

стабільної стенокардії включати комбінацію лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату в дозі 10/10 мг один раз на добу та ранолазину в дозі 500 мг двічі на добу протягом 1 місяця, яка демонструє високу ефективність у покращенні скоротливості міокарда та стабілізації електрогенезу при первинних змінах фази реполяризації.

#### **18. Впровадження результатів дослідження в практику**

Результати наукового дослідження впроваджені в роботу лікувально-профілактичних закладів України: 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».

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету; Івано-Франківського національного медичного університету; Полтавського державного медичного університету; Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

#### **19. Відповідність змісту дисертації вимогам, що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни на тему «Діджиталізація електрокардіограми з оцінкою ефективності ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарних синдромів» є завершеним самостійним науковим дослідженням аспіранта, в якому містяться нові науково обгрунтовані результати проведених досліджень, що розв'язують актуальну проблему клініки внутрішньої медицини: об'єктивізує ефективність діагностики та лікування гострого та хронічного коронарних синдромів на підставі вивчення клінічних характеристик, структурно-функціонального стану міокарда, активності маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, показників діджиталізованої електрокардіограми за включення в терапію ранолазину.

### **Висновок**

Дисертаційна робота Маліневської-Білійчук Олександри Володимирівни повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 року № 502 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів» та Вимогам до оформлення дисертації,

затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Маліневській-Білійчук О.В. звернутися до Вченої ради Буковинського державного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» – 35 із 35 присутніх.

**Голова засідання**  
**проректор закладу вищої освіти**  
**з науково-педагогічної роботи**  
**та міжнародних зв'язків Буковинського**  
**державного медичного університету,**  
**д.мед.н., професор**

**Іван САВКА**



*Савка І*  
\_\_\_\_\_ засвідчую:  
Начальник відділу кадрів  
Буковинського державного медичного університету

*М. Ан. Івченко Леоніда*

## Список публікацій здобувача

### 1. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ. Діджиталізація ЕКГ в оптимізації діагностики гострого та хронічного коронарного синдрому. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):93-9. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.17) (Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, статистичною обробкою даних, аналізом отриманих результатів, формулюванням висновків та підготовкою статті до друку).

2. Маліневська-Білійчук ОВ. Вікові та гендерні клініко-діагностичні характеристики пацієнтів з ішемічною хворобою серця – акцент на діджиталізацію ЕКГ. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):28-35. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.05](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.05)

3. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ, Онофрейчук ДІ, Іванчук ПР, Тащук МВ. Програма «Смарт-ЕКГ – ранолазин» - власний досвід та світовий підхід. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):110-6. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.119](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.119) (Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, аналізом отриманих результатів та підготовкою статті до друку).

4. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ. Діджиталізація електрокардіограми в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарного синдрому за застосування ранолазину. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):88-94. doi: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.14](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.14) (Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, аналізом отриманих результатів та підготовкою статті до друку).

5. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ. Детермінованість фракції викиду лівого шлуночка і С-реактивного білка станом ішемізованого міокарда – можливості діджиталізації ЕКГ. Запорізький медичний журнал. 2023;25(6):487-92. doi: [10.14739/2310-1210.2023.6.290611](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.6.290611) (Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, статистичною обробкою даних, аналізом отриманих результатів, формулюванням висновків та підготовкою статті до друку).

6. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ, Іванчук ПР, Полянська ОС. Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і клінічне значення диференційованої електрокардіограми. Запорізький медичний журнал. 2023;25(3):193-7. doi: [10.14739/2310-1210.2023.3.267269](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.3.267269) (Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, статистичною обробкою даних, аналізом отриманих результатів, формулюванням висновків та підготовкою статті до друку).



## **2. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ. Сучасна цитопротекція міокарда антиаритмічна роль ранолазину. В: Матеріали XII наук.-практ. конф. Асоціації аритмологів України; 2022 Тра 19; Київ. Аритмологія. 2022;1-2:59. *(Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, статистичною обробкою даних, аналізом отриманих результатів, формулюванням висновків та підготовкою тез до друку).*

2. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ, Іванчук ПР. Штучний інтелект в кардіології – можливості діджиталізації в діагностиці гострих коронарних синдромів. В: Матеріали XIX Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ); 2022 Жов 27-29; Ужгород. Ужгород; 2022; 63-4. *(Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, підготовкою тез до друку).*

3. Іванчук ПР, Маліневська-Білійчук ОВ, Тащук МВ. «Діджиталізація» в кардіології – особливості впливу COVID-19 на кардіальну патологію. В: Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України; 2021 Вер 21-24; Київ. Київ; 2021. *(Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, статистичною обробкою даних, аналізом отриманих результатів, формулюванням висновків та підготовкою статті до друку).*

4. Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ. Раптова аритмічна смерть і гострий коронарний синдром – концепт 2023. В: Матеріали XIII наук.-практ. конф. Асоціації аритмологів України; 2023 Тра 18-19; Київ. Аритмологія. 2023;2:46-7. *(Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, статистичною обробкою даних, аналізом отриманих результатів, формулюванням висновків та підготовкою тез до друку).*

5. Malinevska-Biliichuk OV. Ranolasin: «Has a finger in every pie» - fiction or reality. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 101-2.

6. Іванчук ПР, Тащук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ. Цифрова обробка електрокардіограми: рання диференційна діагностика невідкладних станів. В: Матеріали III-ї наук.-практ. інтернет-конференції Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині; 2023 Чер 21; Чернівці. Чернівці; 2023. *(Здобувачка займалася відбором та клінічним обстеженням учасників дослідження, підготовкою тез до друку).*

7. Маліневська-Білійчук ОВ. Вікові особливості перебігу ішемічної хвороби серця – можливості діджиталізації ЕКГ. В: Матеріали підсумкової 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 113.