ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертації Харченко Любові Вікторівни
«Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії»,
яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 Охорона здоров'я
за спеціальністю 222 Медицина

1. Оцінка роботи здобувача у процесі підготовки дисертації і виконання індивідуального плану навчальної та наукової роботи.

У процесі виконання дисертаційного дослідження аспірантка Харченко Любов Вікторівна у повному обсязі виконала індивідуальний план навчальної та наукової роботи, а також успішно опанувала освітньо-наукову програму підготовки доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» відповідно до встановлених вимог та обсягу кредитів ECTS. Усі передбачені види навчальної, наукової та науково-дослідної діяльності виконані своєчасно, системно та на високому методичному рівні. Протягом усього періоду навчання в аспірантурі здобувачка зарекомендувала себе як відповідальний, цілеспрямований і науково зрілий дослідник. Вона активно та плідно співпрацювала з науковим керівником, демонструючи високий рівень ініціативності, самостійності у формуванні наукових підходів і вирішенні поставлених завдань, а також здатність до критичного аналізу отриманих результатів. Харченко Л.В. проявила високий рівень академічної доброчесності, принциповість у науковій роботі та відповідальне ставлення до проведення дослідження, що забезпечило логічність, послідовність і наукову обґрунтованість дисертаційної роботи. Завдяки високому рівню організації наукової діяльності, аналітичному мисленню та наполегливості здобувачки забезпечено якісну підготовку дисертаційної роботи,

що відповідає вимогам до наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії та є завершеним самостійним дослідженням.

2. Обґрунтування вибору теми дослідження. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – це третє за частотою захворювання серцево-судинної системи, із загальною щорічною захворюваністю 1-2 випадки на 1000 осіб, а у хворих старше 75 років цей показник доходить до 1 на 100 осіб. В останні роки відзначається зростання частоти розвитку ТЕЛА, що пов'язано з поширеністю тромботичного ураження вен внаслідок загального старіння населення, зі збільшенням онкологічних захворювань, все частішим виникненням спадкових і набутих порушень системи гемостазу, неконтрольованим прийомом гормональних засобів, зростанням травматизму, тощо. Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, діагностика та лікування ТЕЛА залишаються одними із найважчих проблем. Це зумовлено варіабельністю клінічної симптоматики захворювання, що ускладнює своєчасну діагностику та лікування і високою летальністю, яка за літературними джерелами становить до 40 % і вище для пацієнтів без патогенетичної терапії та досягає 70 % для ТЕЛА високого ризику.

На даний час окреслено перелік факторів ризику виникнення ТЕЛА, що постійно поповнюється в результаті отримання нових даних. Щодо гендерних особливостей, у факторах ризику виникнення венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у жінок репродуктивного віку виділяють застосування пероральних контрацептивів, вагітність, особливо третій триместр та післяпологовий період. У жінок постменопаузального віку дані щодо провокуючих факторів різняться: є повідомлення, що застосування гормонозамісної терапії (деяких препаратів) може певним чином впливати на ризик виникнення ВТЕ, але дане питання ще недостатньо вивчено.

Наведені факти визначають необхідність аналізу існуючих у реальній клінічній практиці підходів до ведення пацієнтів зі ТЕЛА для подальшої оцінки факторів ризику, клініко-анамнестичного перебігу та прогнозу захворювання в залежності від гендерних особливостей.

Мета дослідження - підвищення ефективності ведення пацієнтів з тромбоемболію легеневої артерії на підставі вивчення гендерних особливостей клініко-анамнестичного перебігу, інструментальних та лабораторних показників, опрацювання шкал ризику ускладнень в госпітальний та відтермінований період у жінок з ТЕЛА.

Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети передбачалось вирішити такі **завдання:**

1. Визначити особливості клінічного перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії в залежності від статі пацієнтів.
2. Визначити фактори ризику несприятливого прогнозу у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії в залежності від статі.
3. Визначити гендерні особливості ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді, в динаміці річного спостереження після епізоду гострої ТЕЛА.
4. Оцінити прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як предиктора несприятливого перебігу (летальності) у віддаленому періоді для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії протягом року після виписки зі стаціонару з визначенням гендерних особливостей його клінічної інтерпретації.

Об'єкт дослідження. Пацієнти з тромбоемболією легеневої артерії різної статі.

Предмет дослідження. Гендерні особливості клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників, а також їх вплив на перебіг, ремоделювання серця та прогноз у пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнез захворювання і життя, оцінка факторів ризику тромбоемболії легеневої артерії, а також визначення ступеня ризику ранньої летальності з урахуванням гендерних особливостей); фізикальні (проведення загальноклінічного обстеження пацієнтів

включаючи огляд, пальпацію, перкусію, аускультацію, а також вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та сатурації кисню), лабораторні (проведення клінічного аналізу крові з визначенням співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів, а також біохімічного аналізу крові з оцінкою функції нирок (креатинін, сечовина) та печінки (білірубін, АЛТ, АСТ), показників ліпідного обміну та електролітів, досліджувалися маркери пошкодження міокарда (тропонін І), тромбоутворення та фібринолізу (D-димер), а також рівень NT-proBNP), інструментальні (електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, а також проведення спекл-трекінг ехокардіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з ангіографією легеневих артерій, повне дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок); статистичний метод із використанням сучасних пакетів прикладних програм.

3. Особистий внесок дисертанта в отриманні наукових результатів та їх новизна.

Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача. Усі положення та результати, представлені до захисту, отримані автором особисто. Концепція дослідження розроблена у співпраці з науковим керівником, спільно визначено мету та сформульовано основні завдання роботи. Автором проведено вичерпний аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових джерел, що дозволило обґрунтувати актуальність та наукову новизну обраної проблематики. Здобувачем особисто виконано роботу з архівними матеріалами, проведено цілеспрямований відбір пацієнтів, розроблена структура електронної бази даних, систематизація ретроспективної та проспективної інформації. Проведено статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів із подальшим їх узагальненням. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником. Підготовка тексту дисертації та оформлення роботи згідно з чинними вимогами здійснені здобувачем самостійно. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, внесок автора є визначальним і полягає у формуванні бази хворих, проведенні статистичного

аналізу та підготовці рукописів до друку. Концепція та дизайн дослідження розроблялися спільно з науковим керівником. При виконанні роботи автором не використовувалися ідеї чи розробки інших співавторів без відповідного посилання, конфлікт інтересів відсутній.

Наукова новизна одержаних результатів розкривається у таких положеннях:

1. Вперше в Україні проведено комплексне обстеження хворих із тромбоемболією легеневої артерії з урахуванням гендерних особливостей, що дозволило розширити сучасні уявлення про вплив статі на клінічний перебіг, фактори ризику, прогноз та результати захворювання.

2. Вперше визначено незалежні предиктори госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, на основі яких розроблено і валідовано математичну модель прогнозування, а також запропоновано шкалу SBAFS та визначено її граничні значення (≥2 балів), асоційовані з додатковим ризиком летального наслідку. Розроблено гендер-орієнтовану прогностичну модель для пацієнток із ТЕЛА, що дозволяє підвищити точність прогнозування госпітальної летальності.

3. Вперше встановлено гендерні особливості структурно-функціонального ремоделювання серця після перенесеної ТЕЛА за результатами річного спостереження. Визначено гендерно-специфічні фактори, асоційовані з несприятливим ремоделюванням серця після ТЕЛА.

4. Вперше встановлено прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів у пацієнтів із ТЕЛА та визначено його порогові значення, пов'язані з несприятливим перебігом захворювання з урахуванням гендерних особливостей (≤21,28 для загальної групи, ≤19,89 — для чоловіків та ≤30,60 — для жінок).

4. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, результатів і висновків дисертації забезпечується адекватністю обраного дизайну дослідження, достатнім обсягом клінічного матеріалу, раціональним формуванням груп спостереження та застосуванням сучасних методів клінічного, лабораторного й інструментального обстеження пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії в залежності від гендерних особливостей.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням валідованих методів статистичного аналізу із застосуванням сучасного програмного забезпечення (Statistica 12.0, Microsoft Office Excel 2013). Використані параметричні й непараметричні методи аналізу, кореляційні та регресійні моделі, а також ROC-аналіз забезпечили об'єктивну оцінку взаємозв'язків між досліджуваними показниками та прогнозом у пацієнтів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на результатах власних досліджень автора, є логічно узгодженими, статистично обґрунтованими та відповідають принципам доказової медицини. Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені у фахових наукових виданнях та апробовані на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, що підтверджує їх достовірність і наукову значущість.

5. Наукове, теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Теоретичне значення результатів дисертаційної роботи полягає у поглибленні наукових уявлень щодо гендерних особливостей клінічного перебігу, характеру ремоделювання серця та факторів, які впливають на перебіг захворювання.

Практичне значення результатів дослідження:

1. З метою покращення стратифікації ризику у пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії доцільно враховувати гендерні особливості клінічного перебігу захворювання, зокрема більш тяжкий перебіг, включаючи більшу частку високого ризику та вищу госпітальну летальність у жінок.

2. Для підвищення точності стратифікації ризику у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику рекомендовано застосовувати розроблену прогностичну модель та шкалу SBAFS, що дозволяє ідентифікувати додатковий високий ризик летального наслідку при ≥2 балах. У жінок із ТЕЛА високого ризику доцільно використовувати окрему прогностичну модель, що враховує артеріальну гіпертензію, рівень систолічного артеріального тиску та локалізацію тромбу, з визначенням високого ризику при значенні Y>0,5.

3. При оцінці прогнозу необхідно враховувати гендерно-специфічні предиктори летальності: у чоловіків — лейкоцитоз, фібриляцію передсердь, підвищення тиску в легеневій артерії та дилатацію лівого шлуночка; у жінок — вік, ожиріння, лейкоцитоз та підвищення середнього тиску в легеневій артерії.

4. Для оцінки тяжкості перебігу та прогнозу ТЕЛА рекомендовано використовувати показник співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як доступний лабораторний маркер: значення <30,61 асоціюється з тяжким перебігом, а порогові рівні ≤21,28 (загальна група), ≤19,89 (чоловіки) та ≤30,60 (жінки) — з підвищеним ризиком летального наслідку.

Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес.

Отримані в ході дисертаційного дослідження результати впроваджено в клінічну практику наступних лікувальних установ: Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради "Центр серцево-судинних та цереброваскулярних патологій", Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону, комунальному підприємстві "Хмельницька міська лікарня" Хмельницької обласної ради. Теоретичні та практичні положення дослідження впроваджено у навчально-педагогічний процес кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та кафедри військової терапії Української військово-медичної академії. Впровадження результатів дослідження у клінічну практику та освітній процес підтверджується

відповідною офіційною документацією.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в роботах, опублікованих автором.

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті у вітчизняних фахових наукових виданнях, що індексуються в наукометричній базі Scopus, та 4 тез доповідей у матеріалах наукових конгресів.

7. Дотримання академічної доброчесності.

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

8. Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені на наукових форумах різного рівня, а саме таких:

1. Целуйко В.Й., Харченко Л.В. Гендерні особливості у хворих на ТЕЛА. XXIII національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022, м. Київ. Усна доповідь.
2. Целуйко В.Й., Харченко Л.В. Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.
3. Харченко Л.В. Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. XI BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2024, 2-5 квітня 2024, м.Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.

4. Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LV, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31. Публікація тез, стендова доповідь.

5. Харченко Л.В. Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Публікація тез, конкурс молодих вчених, усна доповідь.

6. L. Kharchenko, V. Tseluyko. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism . EACVI 2025 Congress. Vienna, Austria, 11 Dec - 13 Dec 2025.Публікація тез, стендова доповідь.

7. Харченко Л.В. Гендерні відмінності ремоделювання серця через рік після тромбоемболії легеневої артерії. *XVI Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності: «Стандарти і новітні досягнення у лікуванні серцевої недостатності»*, 15-16 квітня 2026, м.Київ. Конкурс молодих вчених, усна доповідь.

9. Оцінка структури, мови та стилю дисертації.

Дисертація написана чіткою мовою, структура дисертації відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження. Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступний для сприйняття. Зміст, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОН № 759 від 31.05.2019), і вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

10. Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона

подається до захисту.

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Харченко Л.В. відповідає спеціальності 222 Медицина.

11. Результати обговорення та проведення презентації. Рекомендація дисертації до захисту.

Здобувачем було представлено основні результати дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна щодо попередньої експертизи дисертації у формі презентації і наукової дискусії після її завершення. За підсумком обговорення, дисертаційне дослідження було оцінено позитивно. Дисертаційна робота Харченко Любові Вікторівни виконана на високому науковому рівні та є цілісним науковим дослідженням, яке відповідає встановленим вимогам чинного законодавства України.

Враховуючи високий рівень проведеного дослідження, актуальність, новизну, практичну цінність отриманих результатів та відповідність роботи дисертація Харченко Любові Вікторівни «Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії» рекомендується до захисту в спеціалізованій вченій раді для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина з галузі знань 22 — Охорона здоров'я.

ГОЛОВУЮЧИЙ:

доктор медичних наук,
професор кафедри кардіології, лабораторної
та функціональної діагностики
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна **Лариса ЯКОВЛЕВА**