

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертації
Курінної Марини Віталіївни

«Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на
тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»
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 підготовки дисертаційної роботи аспірант Курінна Марина Віталіївна повністю виконала індивідуальний план навчальної та наукової роботи, а також освітньо-наукову програму підготовки доктора філософії у встановленому обсязі кредитів ECTS. Усі заплановані види навчальної та науково-дослідної діяльності були виконані своєчасно та на належному методичному рівні. Протягом усього періоду навчання в аспірантурі здобувачка активно й плідно співпрацювала з науковим керівником, виявляла ініціативність, самостійність у науковому пошуку та високий рівень академічної доброчесності, що забезпечило послідовну та якісну підготовку дисертаційного дослідження.

2. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Актуальність теми обумовлена тим, що тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) залишається однією з провідних причин серцево-судинної смертності у світі. За даними літератури, щорічно ТЕЛА зумовлює понад 100 000 смертей у США та до 300 000 смертей у країнах Європи, при цьому госпітальна летальність становить 4,5–13,9%, а у разі гемодинамічної нестабільності зростає до 70% і більше. Однією з головних причин несприятливого перебігу та летальних наслідків є розвиток гострої дисфункції правого шлуночка, яка значною мірою визначає ранній прогноз захворювання.

Останніми роками зростає увага до ролі запалення у патогенезі венозних тромбоемболічних ускладнень, зокрема гострої ТЕЛА. Запальна відповідь, що формується у відповідь на тромботичну оклюзію легеневого судинного русла, супроводжується активацією ендотелію, системи коагуляції та імунних механізмів, що може посилювати легеневу гіпертензію, сприяти ішемії та ремоделюванню правого шлуночка і, відповідно, погіршувати клінічний перебіг та прогноз захворювання. Однак наявні дані щодо прогностичної значущості запальних біомаркерів при ТЕЛА є суперечливими, а більшість досліджень не враховує регіональні та популяційні особливості, що обмежує можливість широкого впровадження отриманих результатів у клінічну практику.

Особливий інтерес становлять такі доступні маркери системного запалення, як С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6 та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, які потенційно можуть доповнити існуючі шкали стратифікації ризику та підвищити точність прогнозування перебігу ТЕЛА. Водночас питання їх взаємозв'язку з тяжкістю клінічних проявів, дисфункцією правого шлуночка та ранніми наслідками захворювання залишається недостатньо вивченим.

Крім того, у сучасній літературі практично відсутні дослідження, присвячені фармакологічному впливу на запально-ішемічні механізми ураження правого шлуночка при ТЕЛА. У цьому контексті перспективним є препарат ранолазин, який поряд з антиішемічною та антиаритмічною дією володіє протизапальними властивостями. Враховуючи патофізіологічні особливості гострої ТЕЛА, дослідження можливостей застосування ранолазину з метою покращення перебігу захворювання та його клінічних результатів є актуальним і обґрунтованим.

Таким чином, подальше вивчення клінічного та прогностичного значення маркерів запалення, а також оцінка можливостей терапевтичного впливу на запально-ішемічні механізми ураження правого шлуночка при ТЕЛА є важливим завданням сучасної кардіології та має значний потенціал для підвищення ефективності ведення пацієнтів із цим захворюванням.

На підставі визначеної актуальності було сформульовано мету дослідження, яка полягає в покращенні перебігу та результатів лікування тромбоемболії легеневої артерії в гострий та віддалений періоди шляхом вивчення клінічного та прогностичного значення маркерів запалення та опрацювання нових терапевтичних підходів.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Провести визначення рівня СРП у хворих на ТЕЛА, дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних факторів та функціональних показників з рівнем СРП, оцінити його вплив на перебіг захворювання та прогноз в госпітальному та віддаленому періоді.
2. Провести визначення рівня Іл-6 у хворих на ТЕЛА, дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних факторів та функціональних показників з рівнем Іл-6, оцінити його вплив на перебіг захворювання та прогноз в госпітальному та віддаленому періоді.
3. Провести визначення рівня НЛС у хворих на ТЕЛА, можливий зв'язок клініко-анамнестичних факторів та функціональних показників з рівнем НЛС, оцінити його вплив на перебіг захворювання та прогноз в госпітальному та віддаленому періоді.
4. Вивчити ефективність та безпеку ранолазину у хворих на ТЕЛА на підставі вивчення його впливу на показники ехокардіографічного дослідження серця.

Об'єкт дослідження: тромбоемболія легеневої артерії.

Предмет дослідження:

1. Вплив маркерів запалення на клінічний перебіг та прогноз ТЕЛА.

2. Ефективність призначення ранолазину у хворих на ТЕЛА.

Методи дослідження:

1. Клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнез життя та хвороби, оцінка факторів ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА).

2. Фізикальні (огляд, пальпація, перкусія, аускультация, вимірювання АТ, сатурації).

3. Лабораторні (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз з визначенням показників функції нирок (креатинін, сечовина) та печінки (білірубін, АЛТ, АСТ), ліпідограми, електролітів, коагулограми, а також кількісне визначення маркерів пошкодження міокарда – тропонін І та креатинфосфокінази (КФК) МВ фракції, тромбоутворення та фібринолізу – D-димер, запалення – Іл-6 та СРП, та визначення НЛС за даними клінічного аналізу (відношення загальної кількості нейтрофілів до загальної кількості лімфоцитів в абсолютних числах).

4. Інструментальні (електрокардіографічне дослідження, ехокардіографію, повне дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок, мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія ЛА).

5. Статистичні методи.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Тему дисертаційної роботи КУРІННОЇ М.В. було затверджено на засіданні вченої ради медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна 25 листопада 2022 р. (витяг з протоколу № 1).

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

Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача. Усі результати, представлені до захисту, отримані автором особисто. Здобувачем самостійно виконано аналіз сучасних наукових джерел, відбір пацієнтів, проведено комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження, сформовано електронну базу даних, здійснено збір, статистичну обробку й узагальнення результатів проспективного та ретроспективного досліджень. Разом із науковим керівником визначено концепцію, мету та завдання роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Оформлення дисертації та підготовка наукових публікацій виконані здобувачем, внесок якого у співавторських роботах є визначальним. Конфлікт інтересів відсутній.

Здобувачкою КУРІННОЮ Мариною Віталіївною вперше на вибірці пацієнтів нашого регіону комплексно досліджено значення маркерів запалення — С-реактивного білка (СРП), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС) — у перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Встановлено асоціацію підвищених рівнів

запальних біомаркерів із тяжкістю клінічних проявів захворювання та внутрішньолікарняною летальністю у хворих на ТЕЛА.

Визначено порогове значення ІЛ-6 (14,5 пг/мл), яке достовірно пов'язане з дилатацією правого шлуночка. Уперше показано негативний вплив підвищених рівнів СРП та НЛС на розміри правих відділів серця у віддаленому періоді після перенесеної ТЕЛА.

Уперше розроблено формулу додаткової індивідуальної оцінки ризику з використанням доступних і широко застосовуваних показників запалення та ехокардіографічних параметрів, зокрема СРП, НЛС та фракції викиду. Визначено граничні рівні СРП ($>27,28$ мг/л) і НЛС ($>4,4$), асоційовані з несприятливим перебігом ТЕЛА у пацієнтів нашого регіону.

Уперше обґрунтовано ефективність та доцільність включення ранолазину до комплексної схеми лікування хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії.

5. 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, коректним формуванням груп спостереження та застосуванням сучасних методів клінічного, лабораторного й інструментального обстеження пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням валідованих методів біостатистики із застосуванням сучасного програмного забезпечення (Statistica 12.0, Microsoft Office Excel 2013), що відповідає меті та завданням дослідження. Використані параметричні й непараметричні методи аналізу, кореляційні та регресійні моделі, а також ROC-аналіз забезпечили об'єктивну оцінку взаємозв'язків між досліджуваними показниками та клінічними виходами захворювання.

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.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Теоретичне значення одержаних результатів дослідження полягає у поглибленні уявлень про роль запального процесу в патогенезі гострої тромбоемболії легеневої артерії, зокрема у формуванні дисфункції правого шлуночка, тяжкості клінічного перебігу та прогнозу захворювання. Отримані дані обґрунтовують доцільність залучення маркерів запалення до комплексної оцінки стану пацієнтів. Обґрунтовано можливість використання ранолазину як препарату з потенційним протизапальним, антиішемічним та

кардіопротекторним впливом на міокард правого шлуночка у хворих з гострою ТЕЛА, що розширює уявлення про можливі терапевтичні підходи при даній патології.

Практичне значення результатів дослідження:

1. Встановлений зв'язок між підвищеними рівнями С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення і тяжкістю клінічного перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії обґрунтовує доцільність використання цих показників у клінічній практиці як додаткових прогностичних маркерів. Їх залучення дозволяє підвищити точність стратифікації ризику, доповнюючи загальноприйняті шкали оцінки прогнозу (PESI, sPESI, Hestia).
2. Визначені порогові значення СРП та НЛС, асоційовані з підвищеним ризиком несприятливого перебігу та госпітальної летальності, можуть бути використані при прийнятті клінічних рішень щодо тактики ведення пацієнтів, зокрема визначення потреби в інтенсивному моніторингу та лікуванні у відділенні інтенсивної терапії.
3. Запропонована формула індивідуальної оцінки ризику госпітальної летальності з урахуванням показників запалення є простою у використанні та базується на доступних рутинних лабораторних і ехокардіографічних даних, що робить її придатною для широкого впровадження в клінічну практику з метою зменшення ризику недооцінки тяжкості стану пацієнтів із ТЕЛА.
4. Обґрунтована доцільність включення ранолазину до комплексної терапії хворих з гострою ТЕЛА відкриває нові можливості для оптимізації лікування, спрямованого на зменшення проявів дисфункції правого шлуночка та покращення клінічних результатів.

Результати роботи впроваджено у наукову, практичну та освітню діяльність:

Отримані результати дослідження впроваджені у практичну діяльність ряду лікувально-профілактичних закладів, зокрема Військово-медичного клінічного центру Північного регіону, комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №25» Харківської міської ради та КНП «Міська клінічна лікарня №17» Харківської міської ради. Теоретичні положення та практичні рекомендації, сформульовані за результатами дослідження, використовуються в освітньому процесі кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику та навчальну діяльність підтверджено відповідними офіційними актами.

У результаті проведеного дослідження сформульовано низку нових наукових положень і висновків, запропонованих особисто здобувачем.

Основні наукові положення, що виносяться на захист:

1. Доведено зв'язок маркерів системного запалення з клінічним перебігом ТЕЛА в госпітальний період та динамікою показників структури та функції серця протягом року після події та опрацьовані терапевтичні підходи, які поліпшують клініко-інструментальні показники.

2. Встановлено, що рівень СРП асоційований з підвищенням інших маркерів запалення (лейкоцитів, фібриногену, НЛС, Іл-6) та є не тільки незалежним чинником, який пов'язаний з більш тяжким перебігом в гострий період (зниженням САТ, сатурації та прискоренням ЧСС, зростанням ризику смерті, збільшенням правих відділів серця), але й істотно впливає на відновлення показників ЕХОКГ через рік.

3. Показано, що у хворі з ТЕЛА на тлі більш високого рівня Іл-6, характеризуються більш значними ознаками ремоделювання правих камер серця, визначений межовий рівень Іл-6 (за результатами ROC аналізу) – 14,5 пг/мл, який достовірно пов'язаний з дилатацією ПШ (чутливість – 70,4%, специфічність – 67,6%). Проте рівень Іл-6 в гострий період не впливає на відновлення структури та функцій серця протягом року.

4. Існує зв'язок між рівнем НЛС та клінічними проявами (зниженням САТ, сатурації та прискоренням ЧСС), вираженістю ремоделювання та функції правого серця (розміром ПП, ПШ, значенням іОПП, ПШ/ЛШ, TAPSE, СТЛА) та несприятливим перебігом захворювання, при цьому межовий рівень НЛС склав 4,4.

5. На підставі логістичного регресійного аналізу виділені незалежні чинники, пов'язані з внутрішньолікарняною смертністю: СРП, НЛС та ФВ ЛШ. Розроблена формула індивідуального ризику госпітальної летальності (чутливість формули – 75%, специфічність – 79,6%). Визначені порогові значення отриманих факторів ризику: СРП>27,28 мг/л, НЛС>4,4, ФВ≤48%.

6. Доповнення стандартної терапії ТЕЛА ранолозином забезпечує статистично значуще зниження систолічного тиску в ЛА у пацієнтів, які отримували препарат, що може бути пов'язане з покращенням легеневого кровообігу.

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

За результатами дисертаційного дослідження здобувачем опубліковано 8 наукових праць: 4 статті у фахових наукових виданнях України, індексованих у базі Scopus, та 4 тези доповідей у матеріалах наукових конгресів, що висвітлюють основні результати дослідження, зокрема роль маркерів запалення та ефективність використання ранолозину у пацієнтів з гострою ТЕЛА.

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

3. Курінна М.В., Целуйко В.Й., Яковлева Л.М. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т.19, №5. С.322-331. Scopus DOI:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607)
4. Целуйко В.Й., Курінна М.В. Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №1. С. 46-58. Scopus DOI:[10.31928/2664-4479-2024.1.4658](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658)

5. Целуйко В.Й., Курінна М.В., Радченко О.В. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №3. С. 36-49. Scopus DOI:[10.31928/2664-4479-2024.3.3649](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.3.3649)
6. Целуйко В.Й., Курінна М.В., Кіношенко Є.І. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2024. Т.20, №8. С. 735-743. Scopus DOI:[10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810](https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕЛА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
2. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45. URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf
3. Курінна М.В., Целуйко В.Й., Кіношенко Є.І. Протекторна дія ранолазину у хворих на ТЕЛА. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С.45. URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf
4. Tseluyko V.Y., Kurinna M.V., Yakovleva L.Y., Askierov R.M., Kharchenko L.O., Shylo N.M., Mishchuk N.V. 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.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертації здобувачка Курінна М.В. дотримувалася принципів академічної доброчесності. Рукопис дисертаційної роботи перевірено в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com. Встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, порушень академічної доброчесності не виявлено. Встановлені показники оригінальності: коефіцієнт подібності 1 – 1,64 %, коефіцієнт подібності 2 – 0,08 %. Усі цитовані літературні першоджерела наявні у списку використаних джерел, а посилання у тексті дисертації оформлені належним чином.

9. Апробація матеріалів дисертації

Основні положення і результати дисертаційного дослідження були апробовані на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, зокрема: на XXV національному конгресі кардіологів України, 24-27 вересня 2024, м. Київ – усна доповідь; EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy - опубліковані тези, проведена стендова доповідь; на XXVI національному конгресі кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ – опубліковані тези, проведена стендова доповідь.

10. Оцінка структури, мови та стилю дисертації

Матеріали дисертації викладені логічно та у доступній для сприйняття формі. Робота написана науковим стилем, а її структура відповідає послідовності проведеного автором дослідження. Зміст, оформлення та кількість публікацій відповідають вимогам до дисертацій, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 (зі змінами за Наказом МОН №759 від 31.05.2019) та Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії».

11. Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота Курінної Марини Віталіївни «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу» відповідає спеціальності 222 Медицина та галузі знань 22 Охорона здоров'я.

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

Основні результати дисертаційної роботи здобувачки Курінної М.В. «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу» були представлені на розширеному засіданні кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна 18.12.2025 р. (протокол №5) у формі презентації та наукової дискусії. За підсумками обговорення проведених досліджень, науковий рівень роботи та її результати оцінено позитивно.

Дисертаційне дослідження здобувачки оцінено як виконане на високому науковому рівні та відповідне сучасним вимогам медичної науки. Було підтверджено наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів та їх актуальність для профілактики порушень серцево-судинної системи у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. Отримані дані мають клінічне та прогностичне значення, що підкреслює можливість терапевтичного впливу на зазначену патологію.

Враховуючи високий рівень проведеного дослідження, актуальність теми, наукову новизну та практичну цінність результатів, одноголосно ухвалено рішення рекомендувати дисертаційну роботу Курінної М.В. до захисту в спеціалізованій вченій раді для здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

ГОЛОВУЮЧИЙ:

доктор медичних наук,
професор кафедри кардіології, лабораторної та
функціональної діагностики



Лариса ЯКОВЛЕВА