

## ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професора **Скибчика Василя Антоновича** на дисертаційну роботу **Павлика Назара Степановича** на тему: **“Клініко-функціональні характеристики та прогностичне значення безсимптомної фібриляції передсердь”** представлену у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.096 “Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика” для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров’я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність кардіологія).

1. *Актуальність теми дисертації.* Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеною патологією серед хронічних порушень серцевого ритму. За оцінками експертів, на ФП хворіє більше 6 млн європейців та 5,8 млн американців. Ризик розвитку ФП протягом життя становить приблизно 25% у осіб віком понад 49 років. Окрім того серед населення України та поза її межами все більше поширені безсимптомні прояви ФП. Особливе значення має діагностика ранніх та пізніх асимптомних рецидивів ФП після відновлення синусового ритму (СР), а також після інвазивних і кардіохірургічних втручань. Більше третини всіх рецидивів ФП мають асимптомний перебіг, що ускладнює їхню вчасну діагностику і обумовлює відсутність терапії для профілактики ускладнень. Доведено прямий зв’язок між тривалістю епізодів ФП, чи загальним навантаженням аритмією (arrhythmia burden) і виникненням тромбоемболічних подій. Безсимптомну ФП діагностують у 30% хворих з перенесеним криптогенним інсультом.

2. *Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.* Дисертаційне дослідження виконувалось у межах планової науково-дослідної роботи кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (з 2021 р. – Національний

університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) «Розробка шляхів профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з різними варіантами перебігу фібриляції передсердь при тривалому спостереженні» (№0119U101457). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

**3. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Павлика Н.С. базується на достатньому клінічному матеріалі – обстежено 685 пацієнтів з різними формами ФП, госпіталізованих у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр». Критерієм залучення в дослідження була наявність раніше документованої або вперше виявленої будь-якої форми ФП або тріпотіння передсердь (ТП). Усіх обстежених розділили на дві групи залежно від симптомів аритмії за шкалою EHRA (Європейська асоціація ритму серця). До першої групи увійшли 105 (15,3%) пацієнтів із безсимптомною ФП (I клас за EHRA), до другої – 580 (84,7%) хворих із симптомною аритмією (II–IV класи за EHRA). Під час дослідження застосовані сучасні методи діагностики, які включали запис електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, добове холтерівське моніторування ЕКГ та упродовж наступних 7 днів – планову (у тому числі дистанційну) реєстрацію ЕКГ протягом двох хвилин двічі на добу з використанням пристроїв для дистанційної реєстрації, ехокардіографічне дослідження у різних режимах, проспективне спостереження протягом 9 місяців для виявлення ранніх і пізніх рецидивів ФП, реєстрація серцево-судинних ускладнень.

Аналіз отриманих результатів виконано із застосуванням адекватних методів статистики та сучасного програмного забезпечення. Обрані методи дослідження та їх аналіз цілком відповідають меті та завданням дослідження.

У роботі дотримані принципи Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, положення і накази МОЗ України, правила біоетики.

Дисертант володіє теоретичним і практичним досвідом лікувальної і наукової та роботи, що дозволило йому чітко сформулювати мету наукової роботи, аргументовано вибрати методи дослідження, достовірно обґрунтувати положення дисертації, висновки, практичні рекомендації згідно отриманих результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження були достатньо оприлюднені та обговорені на науково-практичних форумах.

**4. Наукова новизна дослідження.** На основі проведеного досліджень дисертантом уперше встановлено, що госпіталізовані пацієнти з асимптомним перебігом ФП частіше мали ознаки серцевої декомпенсації і більші розміри лівих камер серця.

Автор в дисертаційній роботі показав, що госпіталізовані хворі з ФП характеризувалися високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень; і при цьому встановив, що виникнення ранніх рецидивів ФП асоціювалося: а) з більшою тривалістю анамнезу аритмії та останнього епізоду ФП, б) нижчою ЧСС після кардіоверсії, в) більшою кількістю передсердних екстрасистол (у т.ч. парних і групових екстрасистол) та г) пароксизмів передсердної тахіаритмії за даними холтерівського моніторингу ЕКГ. Пізні рецидиви ФП асоціювалися: а) з нижчою вихідною ЧСС, б) більшою кількістю ранніх рецидивів ФП і в) більшою кількістю передсердних екстрасистол.

Отримано нові наукові дані, що нижча вихідна фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), наявність симптомних пізніх рецидивів аритмії, вищий бал за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та прийом серцевих глікозидів частіше асоціювалися з виникненням серцево-судинних подій при 9-місячному проспективному спостереженні.

**5. Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано доцільність рутинного використання холтерівського моніторингу ЕКГ для діагностики ранніх рецидивів ФП після кардіоверсії, а також систематичної дистанційної реєстрації ЕКГ – для діагностики пізніх рецидивів ФП. У дисертаційній роботі показано, що 15,3% госпіталізованих пацієнтів не мають клінічних симптомів ФП, у третини досліджених пацієнтів з ФП було виявлено

ранні рецидиви аритмії після кардіоверсії, а у 72% хворих – пізні рецидиви ФП протягом періоду 9-місячного проспективного спостереження. Автором запропоновано використовувати комбінований препарат калію і магнію глюконової кислоти додатково із аміодароном для збільшення ефективності медикаментозної кардіоверсії й утримання синусового ритму.

Практична значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу закладів охорони здоров'я України, а також у навчальний процес кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри променевої діагностики і кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**6. Структура та обсяг дисертації.** За структурою дисертаційна робота Павлика Н.С. відповідає сучасним вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Згідно сучасних вимог на початку роботи подано розширені анотації українською та англійською мовами. Анотація містить інформацію про актуальність теми дослідження, мету й завдання роботи, залучені групи пацієнтів та застосовані методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, їх впровадження в лікувальний та навчальний процес. Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим, традиційним для клінічних робіт планом, викладена літературною українською мовою на 184 сторінках друкованого тексту, з яких 132 сторінки займає основний текст, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, сімох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (всього 181 найменувань, із яких 173 джерел іноземною мовою) та додатків. Робота проілюстрована 49 таблицями та 15 рисунками.

У **Вступі** автор викладає актуальність проведеного дослідження. Дисертант зазначає, що ФП – найпоширеніша тахіаритмія в сучасному світі та одна з основних причин виникнення гострих порушень мозкового кровообігу та

інших тромбоемболічних ускладнень, а також «тахікардіоміопатії» з формуванням систолічної дисфункції ЛШ і серцевої недостатності (СН), а також наголошує, що з позицій вирішення завдань профілактики тромбоемболічних ускладнень особливо важливо своєчасно виявляти безсимптомну ФП.

В першому розділі «Діагностика та прогностичне значення безсимптомної фібриляції передсердь» подається детальний аналітичний огляд наукової літератури за темою дисертації, який складається із сімох підрозділів. Автор у розділі розкриває причини, частоту виявлення, етіологічні фактори, скринінг, діагностику, прогностичне значення та ускладнення безсимптомної ФП та акцентує увагу на прогнозуванні рецидивів ФП після кардіоверсії, показує сучасну стратегію ведення хворих із безсимптомною ФП.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантом представлені дані про місце проведення та дизайн дослідження, наведені критерії включення у дослідження та критерії виключення, детально описані застосовані методи обстеження пацієнтів та аналізу отриманих результатів. Зокрема в обстеження було включено 685 пацієнтів із різними формами ФП, у тому числі 295 (43,1%) жінок і 390 (56,9%) чоловіків віком 36-87 років, послідовно госпіталізованих у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр» Постійну форму аритмії зареєстровано у 346 (50,5%) пацієнтів, персистентну – у 134 (19,6%), пароксизмальну – у 205 (29,9%).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою пакета прикладних і статистичних програм STATISTICA 5.0, що робить висновки роботи науково-обґрунтованими та достовірними.

У третьому розділі «Клінічні характеристики госпіталізованих пацієнтів із безсимптомною ФП» представлені дані стосовно частоти виявлення безсимптомної ФП у госпіталізованих пацієнтів, наведені дані щодо фонових захворювань та клінічних форм ФП у пацієнтів з і без симптомів аритмії, описано особливості структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з

вираженими симптомами аритмії і без них. Автор показав, що у 15,3% госпіталізованих пацієнтів ФП протікала без вираженої клінічної симптоматики. Хворі з безсимптомним перебігом ФП частіше мали ознаки СН III–IV ФК за NYHA і більші розміри лівих камер серця. Обстежена група пацієнтів, незалежно від наявності симптомів, мала високі ризики виникнення тромбоемболічних ускладнень.

У четвертому розділі «Оцінка ефективності комбінованого препарату глюконової кислоти калію і магнію для відновлення синусового ритму у пацієнтів із персистентною ФП» відображено особливості використання комбінованого препарату глюконової кислоти калію і магнію для відновлення і збереження синусового ритму та зменшення рецидивів аритмії у 86 госпіталізованих пацієнтів із персистентною формою ФП. Медикаментозної кардіоверсії персистентної ФП аміодароном було досягнуто у 46,9%, при додатковому застосуванні комбінованого препарату глюконової кислоти – у 75,9% пацієнтів. Застосування комбінованого препарату глюконової кислоти асоціювалося з меншою кількістю парних надшлуночкових екстрасистол і коротких пароксизмів ФП після кардіоверсії, що може свідчити про зменшення ризику виникнення рецидиву персистентної ФП.

У п'ятому розділі «Предиктори ранніх рецидивів аритмії у пацієнтів з персистентною ФП після кардіоверсії» здобувач з'ясував, що у 33,3% хворих після відновлення СР в ранньому періоді фіксувались рецидиви ФП. У 38,7% пацієнтів перебіг ФП мав безсимптомний перебіг. Автор показав основні відмінності між групами пацієнтів з і без ранніх рецидивів ФП, зокрема, у хворих з ранніми рецидивами аритмії частіше фіксувались безсимптомні форми ФП до кардіоверсії. Наявність поєднання ФП з ТП, виявлення частих надшлуночкових порушень ритму нерідко асоціювалися з появою ранніх рецидивів аритмії. Автором встановлено, що лише в невеликій кількості пацієнтів епізоди ФП вдалося зареєструвати стандартною ЕКГ, а використання холтерівського ЕКГ-моніторингу упродовж доби та дистанційної реєстрації ЕКГ покращило можливість виявлення аритмії після кардіоверсії в ранні

терміни.

У шостому розділі «Предиктори пізніх рецидивів фібриляції передсердь після кардіоверсії» наприкінці 9-місячного періоду було обстежено 120 (80%) пацієнтів. Автор встановив, що у 72,5% хворих з персистентною ФП протягом дев'яти місяців спостереження після відновлення СР задокументували пізні рецидиви аритмії, а 33 (27,5%) пацієнтів без рецидивів аритмії. Групи хворих з пізніми рецидивами ФП та без них мали значні відмінності щодо частоти ранніх рецидивів ФП, ЧСС, наявності передсердних порушень ритму після кардіоверсії. Здобувач стверджує, що систематичне впровадження раннього добового холтерівського та дистанційної реєстрації ЕКГ підвищує частоту діагностики пізніх рецидивів аритмії, включаючи «німі» епізоди.

У сьомому розділі «Пізні серцево-судинні ускладнення в пацієнтів із персистентною ФП після відновлення синусового ритму» показано відмінності груп пацієнтів з і без серцево-судинних подій через дев'ять місяців спостереження після відновлення синусового ритму. Хворі з серцево-судинними подіями мали вищий бал згідно шкали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, нижчу вихідну фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), більшу частоту проміжних і пізніх рецидивів ФП, частішу реєстрацію короточасних пароксизмів передсердної тахіаритмії під час дистанційного моніторингу ЕКГ після 9 місяців спостереження, а також застосування дигоксину.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* дисертантом підсумовано результати проведеного дослідження, проведено аналіз отриманих даних з точки зору їх новизни та практичної цінності, порівняння власних результатів з результатами інших дослідників та аналіз результатів дослідження. Аналіз охоплює всі розділи дисертації, написаний добре.

Мета і завдання наукової роботи Павлика Н.С. виконані на високому рівні, що дозволило дисертанту одержати нові результати, які відображають особистий внесок дослідника.

Наукові положення і висновки достатньо аргументовані, вони ґрунтуються на достатньому за об'ємом матеріалі та інформативних методах дослідження; відповідають поставленій меті і повністю відображають матеріал дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота написана грамотною, професійною українською мовою з використанням уніфікованої медичної термінології.

*Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.* За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з яких шість статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих Департаментом атестації кадрів МОН України для публікацій результатів дисертаційних робіт (1 стаття входить до наукометричної бази Scopus), шість тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

**Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації.** При рецензуванні дисертації мною не виявлено суттєвих недоліків, які би применшували загальну високу оцінку роботи. Зауваження стосуються окремих орфографічних та стилістичних помилок та мають рекомендаційний характер.

На мою думку, бажано було б представити у списку використаних джерел літератури назагал більше праць вітчизняних авторів та іноземних авторів за останні роки. Відповідно до другого завдання дисертаційної роботи «Підвищити ефективність медикаментозної кардіоверсії у пацієнтів із персистентною формою ФП шляхом додаткового застосування комбінованого препарату глюконової кислоти калію і магнію» доцільно було б навести висновки щодо отриманих власних результатів. Також з метою посилення значимості отриманих результатів, можна було б використати сучасні можливості статистики та розробити і запропонувати математичну модель щодо визначення предикторів ранніх та пізніх рецидивів аритмії у пацієнтів з персистентною ФП після кардіоверсії.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді дисертанта на запитання:

1. У практичних рекомендаціях Ви пропонуєте хворим з діагностованими ранніми рецидивами ФП після кардіоверсії продовжувати антикоагулянтну і

антиаритмічну терапію упродовж 9 місяців, з ретельним систематичним моніторингом наявності пізніх рецидивів аритмії. Чому саме був вибраний термін 9 місяців, а не 1 місяць чи 3-6 місяців і як це пов'язати з призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ФП відповідно до шкали CHA2DS2-VASc?

2. У вашій роботі було показано, що більш ніж у третини хворих із персистентною ФП синусовий ритм не відновлювався внутрішньовенним введенням аміодарону, незважаючи на застосування високих доз препарату, і виникала потреба в подальшому проведенні електричної кардіоверсії. Чи проводилась перед кардіоверсією черезстравохідна ЕхоКГ для виявлення тромбів у лівому передсерді і чи використовувалась тактика запобігання тромбоемболіям (інсульту) - призначення антикоагулянтів не менше 3 тижні?
3. Чи базуєте Ви тривалість та інтенсивність антиаритмічної терапії на даних холтеровського моніторування та дистанційного моніторування ЕКГ в ранній період після відновлення синусового ритму?
4. Чи не вважаєте Ви, що пацієнтам із ФП, які мали декомпенсацію СН спочатку необхідно провести лікування серцевої недостатності та профілактику тромбоемболічних ускладнень, а потім відновлювати синусовий ритм?

*Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.* Дисертаційна робота Павлика Н.С. «Клініко-функціональні характеристики та прогностичне значення безсимптомної фібриляції передсердь» є завершеною науковою працею, в якій отримано нові обґрунтовані дані щодо поширення, клінічного перебігу, діагностики безсимптомної фібриляції передсердь. Дисертаційна робота має значення для теоретичної і практичної медицини, зокрема кардіології. За актуальністю, об'ємом виконаного наукового дослідження, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п.п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора

філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а здобувач Павлик Назар Степанович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» ((наукова спеціальність кардіологія).

**Офіційний опонент:**  
професор кафедри сімейної медицини  
факультету післядипломної освіти  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
д. мед. наук, професор

  
**СКИБЧИК**  
**Василь Антонович**  
професор, доктор медичних наук,  
кардіолог, терапевт  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького  
**Скибчик В.А.**

*Підпис д. мед. н., проф. Скибчика В. А. засвідчую:*

**Вчений секретар Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького**  **Ягело С. П.**

