

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 закладу вищої освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України **Іванова Валерія Павловича** на дисертацію Павлика Назара Степановича “КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ”, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.096 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, що була утворена наказом МОН України № 3611 від 21.09.2022 року для розгляду та проведення разового захисту дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 “ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я” за спеціальністю 222 “МЕДИЦИНА” (наукова спеціальність “Кардіологія”)

Актуальність обраної теми. Представлена на відгук дисертаційна робота присвячена доволі важливій проблемі медицини – фібриляції передсердь (ФП), яка серед усіх варіантів аритмій чинить найбільшу кількість госпіталізацій, викликів швидкої допомоги і звернень до лікарів. Натомість ще більшою проблемою ФП для практичної охорони здоров'я є те, що цей варіант аритмії тісно асоційований з великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень, серед яких домінують ішемічні (тромбоемболічні) інсульти і хронічна серцева недостатність (ХСН). Крім того, згідно даних епідеміологічних досліджень, наявність ФП обумовлює зростання ризику деменції, коронарних подій, серцево-судинної і загальної смертності та є незалежним чинником погіршення якості життя пацієнтів.

Використовуючи дані епідеміологічних досліджень, дисертант чітко окреслює проблемні моменти, аргументує вибраний напрямок наукового дослідження і показує, що дотепер багато аспектів стосовно ФП залишаються недостатньо вивченими, а саме аспекти поширеності безсимптомної ФП, ролі

різних методів функціональної діагностики у її виявленні, прогностичного значення аритмії, предикторів перебігу, прогнозу та ведення пацієнтів з безсимптомною ФП, оцінки доцільності відновлення синусового ритму, визначення потреби в антиаритмічній та антикоагулянтній терапії тощо.

Зосереджуючи увагу на вивченні безсимптомної ФП, дисертант показує, що згідно різних даних, вона діагностується в 15-30% всіх пацієнтів з ФП і має чітку тенденцію до зростання поширеності серед населення України та поза її межами. Важливість вивчення проблеми безсимптомної ФП аргументується тим, що, порівняно з симптомними варіантами, цей варіант ФП може призводити до зростання частоти таких високо інвалідизуючих ускладнень як ішемічні інсульти і ХСН. Крім того в деяких випадках безсимптомна ФП може виступати в ролі предиктору ранніх та пізніх рецидивів симптомних варіантів аритмії. Безумовно, саме складність виявлення безсимптомних епізодів ФП та відсутність необхідних превентивних заходів і є причиною збільшення частоти різних ускладнень у даної категорії хворих.

Принциповим моментом роботи, на мій погляд, є наукове обґрунтування переваги стратегії контролю синусового ритму перед стратегією контролю ЧСС (у рекомендаціях ESC починаючи з 2016 року ці стратегії розглядаються як однакові за прогностичною ефективністю). З позиції цього, дисертант переконує в необхідності подальших розробок, направлених на підвищення ефективності конверсії синусового ритму та визначення предикторів ранніх і пізніх рецидивів аритмії. Останнє відкриває шлях до оптимізації введення цих пацієнтів.

Отже, виходячи з вище сказаного, вибрана дисертантом тематика представляє вагомий науковий інтерес та має суттєву значимість для практичної охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках теми НДР кафедри функціональної діагностики Національного університету 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). Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (*протокол №10 від 12.12.2018 року*). Дисертант є співвиконавцем даної теми.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані в дисертації. Дисертаційна робота побудована на чіткій і коректній науковій методології з використанням оригінального дизайну, який відповідає всім сучасним вимогам та біоетичним нормам щодо проведення наукових досліджень у рамках дисертаційних робіт. Наукова робота базується на достатній кількості обстежених пацієнтів і представляє собою відкрите когортне клінічне проспективне дослідження з оригінальним поліфрагментним дизайном і поставленими конкретними завданнями щодо кожного фрагменту.

Так, *1 фрагмент* направлений на визначення клініко-функціональних особливостей пацієнтів з безсимптомним варіантом ФП/ТП (у ході аналізу порівнювались 105 пацієнтів із безсимптомною (I клас) і 580 пацієнтів з симптомною ФП (II–IV класи за EHRA). *2 фрагмент* направлений на пошук шляхів підвищення ефективності медикаментозної кардіоверсії аміодароном за рахунок застосування комбінованого препарату калію та магнію глюконової кислоти в хворих з персистентною ФП (порівнювались 54 пацієнти, які додатково отримували препарат солей магнію і калію глюконової кислоти, і 32 пацієнтами, які не отримували зазначений препарат). *3 фрагмент* присвячений оцінці факторів, асоційованих з виникненням ранніх рецидивів аритмії (на момент стаціонарного лікування) у пацієнтів з персистентною ФП, яким було проведено успішну кардіоверсію (порівнювались 50 пацієнтів з ранніми рецидивами і 100 пацієнтів без них). У *4 фрагменті* проведена проспективна оцінка факторів, асоційованих з формуванням пізніх рецидивів ФП (упродовж 9-ти місяців), та вивчена роль різних методів реєстрації ЕКГ для їх діагностики

(порівнювались 87 пацієнтів з ранніми рецидивами і 33 пацієнти без них). І 5 *фрагмент* направлений на оцінку зв'язку рецидивів аритмії з пізніми серцево-судинними ускладненнями (порівнювались 15 пацієнтів з великими серцево-судинними подіями і 105 пацієнтів без них).

Для досягнення мети і завдань дослідження дисертантом використано низку інформативних клініко-інструментальних методів, які досить широко застосовуються в сучасній кардіологічній практиці та є адекватними по відношенню до поставлених задач.

На основі отриманих даних дисертант формулює резюме в кінці кожного розділу, в окремому розділі “АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ” коментує і пояснює отримані дані, порівнюючи їх з результатами інших досліджень, та, на підставі цього, робить коректні висновки і практичні рекомендації, які повністю відповідають поставленій меті і завданням дослідження та містять основні результати дисертаційної роботи.

Отже, все вищенаведене надає підстав вважати, що основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації побудовані на достовірних і науково обгрунтованих даних з дотриманням всіх вимог щодо наукових праць такого рівня.

Наукова новизна положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертантом вперше отримані оригінальні дані, які виведені на чітко визначеній конкретній когорті пацієнтів. Так, ним вперше показано, що при аналізі послідовно госпіталізованих у один заклад пацієнтів безсимптомна ФП спостерігається у 15,3% всіх пацієнтів, які мають ФП/ТП. Вперше показані особливості перебігу безсимптомної ФП, а саме те, що вона частіше асоціюється з ознаками тяжкої ХСН (III–IV ФК за NYHA) і тяжким структурним ремоделюванням лівих відділів серця за даними ЕхоКГ. Вперше доведено, що у 33,3% пацієнтів після-успішної кардіоверсії спостерігаються рецидиви ФП ще на етапі госпітального лікування та виділені конкретні чинники, які асоційовані з цими рецидивами. У свою чергу дисертант доводить,

що упродовж 9-місячного спостереження рецидиви аритмії спостерігаються вже в 72,5% пацієнтів. Їм продемонстровано, що в якості чинників, які сприяють раннім та пізнім рецидивам аритмії слід, в першу чергу, розглядати параметри ХМ ЕКГ, які, певним чином, відображають стан електричної нестабільності міокарда передсердь, функціональний стан синусового вузла та вегетативної регуляції серця (параметри ЧСС).

У роботі вперше показана інформативність різних методів реєстрації ЕКГ для виявлення ранніх та пізніх рецидивів ФП в умовах реальної клінічної практики та визначені фактори, асоційовані з розвитком серцево-судинних подій у цих хворих. Безумовно, останні дані відкривають перспективу для розробки превентивних напрямків попередження пізніх рецидивів і можливих серцево-судинних ускладнень. В цьому контексті робота відкриває певні наукові перспективи для подальших наукових досліджень.

Особистий внесок здобувача у виконання роботи. Представлена дисертація є самостійною науковою працею аспіранта. Спільно з науковим керівником визначено актуальність, мету і завдання роботи. Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційне дослідження, пошук та аналіз сучасної наукової літератури згідно з темою дослідження, пошук, відбір, обстеження та проспективне спостереження за включеними пацієнтами. Дисертантом особисто проведено електрокардіографічне дослідження, дистанційну реєстрацію ЕКГ, холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографічне дослідження, створено електронну базу даних та здійснено статистичну обробку одержаних результатів. Автор самостійно написав усі розділи дисертації, висновки, практичні рекомендації, забезпечив практичне впровадження, підготував наукові статті й рукопис дисертації. Конфлікту інтересів немає.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Рукопис дисертаційної роботи Павлика Н.С. на етапі попереднього розгляду був перевірений на плагіат програмним засобом "антиплагіатна Інтернет-система

StrikePlagiarism.com”, що показало високий рівень оригінальності роботи. Усі наявні співпадіння з власними публікаціями, термінологією та загальноживаними фразами містять посилання на першоджерела. Дисертантом дотримані вимоги щодо норм законодавства про авторське право.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження дозволяють вдосконалити підходи до діагностики, прогнозування перебігу та ведення пацієнтів з ФП. Дисертантом розроблений підхід щодо ведення пацієнтів з персистентною ФП після відновлення синусового ритму та визначена тактика у разі реєстрації ранніх та пізніх рецидивів ФП. Обґрунтовано доцільність рутинного використання ХМ ЕКГ для діагностики ранніх рецидивів ФП після кардіоверсії, а також систематичної дистанційної реєстрації ЕКГ – для діагностики пізніх рецидивів аритмії.

За результатами проведеного дослідження запропонована методика підвищення ефективності медикаментозної кардіоверсії аміодароном за допомогою додаткового використання препарату солей магнію і калію 2,3,4,5,6-пентагідроксикапронової (глюконової) кислоти.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України для публікацій результатів дисертаційних робіт, 1 стаття в міжнародному виданні “*Medical Sciences*”, що входить до наукометричної бази Scopus і 6 тез у матеріалах різних конгресів і конференцій. Слід зауважити, що основні положення дисертації, які відображені в висновках роботи повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових працях. Крім того ключові положення дисертації були представлені на різних наукових конгресах, з’їздах і конференціях, в тому числі і міжнародних.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота Павлика Назара Степановича складається з анотації, вступу, огляду

літератури, опису матеріалів і методів обстеження, 7-ми розділів власних досліджень, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація викладена на 184 сторінках машинописного тексту. Обсяг основного тексту дисертації становить 124 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 15 рисунками та 49 таблицями. Список використаних джерел оформлений у стилі Ванкувер та налічує 181 найменування, з них 8 кирилицею та 173 латиницею.

Конкретно по розділам дисертації:

1. **Анотація** написана українською і англійською мовами, досить детально відображає суть проведеного дослідження, зосереджує особливу увагу на теоретичній та практичній новизні.

2. **Вступ.** Опираючись на результати епідеміологічних досліджень і даних реєстрів, проведених упродовж останніх 10-ти років, дисертант наводить вагому аргументацію вибраному науковому напрямку дослідження. Наведені дисертантом наукові аргументи повністю переконують в актуальності вибраної ним тематики. Мета і завдання дослідження відповідають вибраній тематиці і, по суті, відображають етапи проведеного дослідження. Наукова новизна дослідження, що дуже важливо, чітко відокремлює ті положення, які дисертант отримав вперше.

3. **Огляд літератури** містить 8 підрозділів і резюме. Розділ написаний у аналітичному стилі, досить детально характеризує проблему безсимптомної ФП у різних аспектах. Розділ демонструє високий науковий потенціал дисертанта, який набув навичок роботи з науковою літературою та проведення аналізу. Останнє є невід'ємною і обов'язковою складовою сучасного науковця.

4. **Розділ 2** присвячений опису 5 фрагментів проведеного дослідження, що включає кількість пацієнтів, їх вік і стать, а також клінічну характеристику категорій хворих, взятих до окремих фрагментів дослідження. Також в цьому розділі наведена детальна характеристика використаних у роботі інструментальних методик та методів статистичного аналізу. Досить детально дисертантом описана методика проспективного спостереження, критерії та

методологія визначення ранніх та пізніх рецидивів, а також серцево-судинних ускладнень. Останнє абсолютно відповідає логістиці доказової медицини, оскільки використовує визнані жорсткі і сурогатні кінцеві точки. Що мені власне імпонує так це те, що дисертант наводить структуру бази даних і показує всі клініко-інструментальні параметри, розбиваючи їх на групи, які піддавались статистичній обробці та аналізу.

5. **Третій розділ** демонструє аналіз клінічних характеристик госпіталізованих пацієнтів із безсимптомною ФП. Дисертантом показано, що в 15% госпіталізованих пацієнтів спостерігається безсимптомна ФП. Доведено, що ці пацієнти мають більш тяжкий перебіг аритмії, оскільки у них виявляється знано вищий ФК ХСН за NYHA, більш тяжке структурне ремоделювання лівих відділів серця, а також більш тяжкі ризики тромбоемболічних ускладнень. Отримані дані дозволяють обґрунтувати підходи до ведення хворих з безсимптомною ФП, зокрема щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень і серцевої недостатності.

6. **У розділі 4** наведена оцінка ефективності комбінованого препарату глюконової кислоти калію і магнію для відновлення синусового ритму у пацієнтів із персистентною ФП. Показано, що ефективність аміодарону для відновлення синусового ритму в цих пацієнтів складає 46,9%, натомість додаткове застосування комбінованого препарату глюконової кислоти збільшує цей ефект до 75,9%. Дисертант наводить чинники резистентності до терапії аміодароном (це, насамперед, застосування дігосину та тривалість нападу ФП) та показує суттєве зменшення частоти рецидивів аритмії на тлі застосування препарату глюконової кислоти. Таким чином, результати цього розділу виходять на оптимізацію лікування персистуючої ФП.

7. **Розділ 5** присвячений вивченню предикторів ранніх рецидивів аритмії у пацієнтів з персистентною ФП після успішної кардіоверсії. Дисертант демонструє, що в 33,3% хворих після успішного відновлення синусового ритму на стаціонарному етапі лікування фіксувались рецидиви ФП. Із них у 38,7% пацієнтів вони носили безсимптомний перебіг. У розділі обґрунтовується методика підвищення діагностики ранніх рецидивів ФП та демонструється, що

наявність поєднання ФП з ТП та частоті передсердної екстрасистолії є чинниками виникнення ранніх рецидивів ФП. Знову ж таки результати розділу направлені на оптимізацію пацієнтів з персистентною ФП

8. **Розділ 6** вивчає предиктори пізніх рецидивів ФП після успішної кардіоверсії. Показано, що в 75,5% пацієнтів з персистентною ФП після успішної кардіоверсії протягом 9-ти місяців спостереження реєструються пізні рецидиви аритмії. При цьому групи пацієнтів з пізніми рецидивами ФП та без них мають значні відмінності щодо частоти ранніх рецидивів аритмії, частоти серцевих скорочень та наявності передсердних порушень ритму серця. Упровадження раннього добового холтерівського моніторування та дистанційної реєстрації ЕКГ підвищує частоту діагностики пізніх рецидивів аритмії, включаючи і безбольові епізоди.

9. У **розділі 7** наводиться оцінка розвитку пізніх (упродовж 9-ти місяців спостереження) серцево-судинних ускладнень в пацієнтів із персистентною ФП після відновлення синусового ритму. Показано, що основними відмінностями пацієнтів з персистентною ФП, у яких зареєстровані різні великі серцево-судинні події, були вищий бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc та нижча вихідна фракція викиду лівого шлуночка, більша частота проміжних і пізніх рецидивів ФП, зокрема перехід у постійну форму, частіша реєстрація короткочасних пароксизмів передсердної тахіаритмії під час фрагментарного моніторування ЕКГ, а також застосування дігосину впродовж періоду спостереження. Результати 7 розділу націлюють на розробку прогноз модифікуючих заходів у пацієнтів з персистентною ФП.

10. Розділ **“Аналіз та узагальнення результатів дослідження”** представляє власний аналіз дисертанта отриманих їм результатів дослідження. Дисертант коментує отримані дані, детально висвітлює найбільш цікаві, на його погляд, моменти порівнюючи їх з даними інших досліджень. Деякі результати, які наводить дисертант є оригінальними і висвітлюються в профільній літературі вперше.

11. **Висновки та практичні рекомендації** кристалізують отримані результати до наукових тезисів, логічно впливають з поставлених автором завдань, містять наукову новизну і практичну значимість проведеної роботи.

12. **Додатки** містять список наукових публікацій за темою дисертації та наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації; таблиці до розділів; зразки документів, які заповнювались при формуванні реєстру пацієнтів, послідовно госпіталізованих КНП ЛОР “Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр” та реєстру пацієнтів, включених у дослідження після успішної кардіоверсії, зразок щоденника, який заповнювався при проведенні ХМ ЕКГ, 3 копії актів впровадження.

Таким чином, аналіз дисертації в цілому та її окремих розділів свідчить про те, що представлена на відгук дисертаційна робота є закінченим оригінальним дослідженням, яке за своєю структурою та змістом повністю відповідає вимогам МОН України щодо вимог оформлення дисертаційних робіт (НАКАЗ №40 від 12.01.2017 року).

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації. Результати проведеного дослідження можуть використовуватись в медичних закладах, на базі яких проходять обстеження та лікування пацієнти з ФП з метою оптимізації їх менеджменту, можуть бути впроваджені в навчальний процес клінічних кафедр вищої освіти та спеціалізації по кардіології; а також для подальших наукових розробок проблеми ФП.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, запитання до здобувача. Аналіз дисертаційної роботи Павлика Назара Степановича не має принципових зауважень стосовно змісту, стилістики, новизни і оформлення. Натомість в ході аналізу в мене виникли деякі зауваження, які, на мій погляд, не є принциповими та, ніяким чином, не зменшують змісту та цінність цієї

роботи: у розділі 2.5 не зовсім точно описані представлені результати – оскільки методи параметричної статистики подають результат як $M \pm m$, а медіана з інтерквартильним розмахом використовується методами непараметричної статистики. Автором дублюються деякі дані, а саме дані деяких таблиць повторюються в наведених графіках; у деяких розділах повторюється опис клінічної характеристики хворих, який детально висвітлений у 2-му розділі. Можливо було б розширити назву розділу 3 до “клініко-інструментальних характеристик...”, тим більше, що в підрозділі 3.3 аналізуються дані ЕхоКГ-дослідження. Досить цікаві, на мій погляд, і достовірні дані, які отримує дисертант не обговорюються і не виносяться в основні положення роботи – у таблиці 5.12 отримано, що в групі без ранніх рецидивів ($n=100$), порівняно з пацієнтами з ранніми рецидивами ($n=50$), спостерігається суттєве збільшення випадків прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (43% проти 22%, $p=0,01$). Певну дискусію викликає термін “предиктори” ранніх та пізніх рецидивів ФП, який дисертант використовує у розділах 5 і 6. Використання цього терміну передбачає реалізацію дещо інших статистичних інструментів, а також уточнення - незалежні (не залежать від інших чинників) або залежні /асоційовані (проявляються як предиктори лише за певних умов).

При аналізі дисертаційної роботи виникли наступні **запитання**:

1. Виходячи з фармакологічного ефекту антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, чи може ця група препаратів обумовлювати зменшення ранніх рецидивів ФП після успішної кардіоверсії? Якщо “так”, то за рахунок якого ефекту?
2. Чи доцільний, на Ваш погляд, у пацієнтів з асимптомною ФП вибір стратегії контролю ритму і, в цьому контексті, використання радіочастотної абляції?

3. Як Ви можете пояснити власні дані, що наявність безсимптомної ФП асоціюється з більш високим класом ФК ХСН і тяжким структурним ремоделюванням лівих відділів серця.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Павлика Назара Степановича “КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ”, яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії є самостійно виконаною, оригінальною і завершеною науковою працею, що містить нові науково обгрунтовані результати, які в сукупності розв’язують актуальну проблему сучасної медицини щодо удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та менеджменту пацієнтів з ФП.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Павлика Н.С. повністю 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, та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року “Про затвердження вимог до оформлення дисертацій”, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”

Офіційний опонент,
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
закладу вищої освіти
Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Валерій ІВАНОВ