

## **ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**на дисертаційну роботу Зінченка Юрія Васильовича**

**«Оптимізація тактики лікування хворих з типовим тріпотінням**

**передсердь неклапанного генезу в залежності від клінічних та**

**електрофізіологічних характеристик аритмії», подану на**

**здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за**

**спеціальністю 14.01.11 – кардіологія у спеціалізовану вчену раду**

**Д 26.616.01 у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка**

**М.Д. Стражеска» НАМН України**

**Актуальність теми.** Дисертаційна робота Зінченка Ю.В. присвячена важливому напрямку клінічної кардіології – оптимізації лікування типового тріпотіння передсердь (ТП) – другої після фібриляції передсердь за частотою поширеності тахіаритмії, яка збільшується з віком, в 2,5 рази частіше спостерігається у пацієнтів чоловічої статі і має відносний ризик розвитку інсульту 4,1 % порівняно з контролем. У 60 % випадків до розвитку ТП призводить ішемічна хвороба серця і артеріальна гіпертензія, в той же час існують дані, згідно з якими у 30 % хворих із першим епізодом ТП попередні захворювання серця відсутні. Іншими причинами виникнення ТП є хронічні хвороби легень, тиреотоксикоз, перикардити, ревматизм, інші хвороби, які супроводжуються дилатацією передсердь, а також стани після кардіохірургічних втручань. Перехід ТП у фібриляцію передсердь суттєво погіршує прогноз життя хворого. Тому вивчення клінічних, гемодинамічних, електрофізіологічних факторів, що сприяють виникненню ТП або потенціюють тривалий перебіг цієї аритмії набуває важливого значення і потребує системного вивчення. Актуальність даної дисертаційної роботи полягає в тому, що вона вирішує важливе питання кардіології – відновлення і збереження синусового ритму у пацієнтів з типовим ТП неклапанного генезу на основі оцінки ефективності різних методів кардіоверсії (антиаритмічна терапія, черезстравохідна електрокардіостимуляція, електрична

кардіоверсія), а також проведення профілактичного медикаментозного і немедикаментозного лікування. В узгоджених рекомендаціях визначена тактика ведення пацієнтів з ТП при невідкладних станах, стійких епізодах ТП, фармакологічна терапія, показання до катетерного лікування, підходи до медикаментозної та електричної кардіоверсії, а також підтримання синусового ритму. Водночас, аспекти тактики відновлення ритму при тривалих епізодах ТП розроблені недостатньо. Точка зору про підвищення ефективності електрокардіостимуляції при відновленні синусового ритму після попереднього призначення антиаритмічної терапії має обмежену доказову базу. Крім того, досі не розроблено оптимальний протокол електрокардіостимуляції при ТП. Неопрацьованими залишаються також питання підтримання синусового ритму. Виконані дослідження дозволяють припускати низьку ефективність профілактичної антиаритмічної терапії. Відтак, останнім часом набуває значного поширення метод радіочастотної абляції, ефективність якої досягає 90-100 %.

Загалом, дисертаційна робота Зінченка Ю.В., яка вивчає клінічний перебіг типового ТП, аспектам відновлення та збереження синусового ритму, є безумовно актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконане в рамках планових наукових тем відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска» НАМН України: «Вивчити взаємозв'язок та прогностичне значення показників структурно-функціонального стану міокарда, регуляторної функції автономної нервової системи та електрофізіологічних властивостей серця у хворих з пароксизмальною і персистентною формою фібриляції та тріпотіння передсердь» (№ держреєстрації 0100U002850); «Розробити алгоритм відновлення і збереження синусового ритму у хворих фібриляцією-тріпотінням передсердь і артеріальною гіпертензією» (№ держреєстрації 0105U000782); «Розробити алгоритм втручання з відновлення і збереження синусового ритму у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь на тлі

ішемічної хвороби серця» (№ держреєстрації 0107U012489); «Вивчити можливість скорочення терміну підготовки хворих з фібриляцією–тріпотінням передсердь неклапанної етіології до відновлення синусового ритму» (№ держреєстрації 0110U008147). Здобувач був співвиконавцем зазначених тем.

#### **Наукова новизна та теоретичне значення отриманих результатів.**

Аспектом наукової новизни дослідження є те, що автор вивчив клінічний перебіг уперше виниклого ізольованого ТП за даними трирічного спостереження. Після усунення першого епізоду ТП повторний пароксизм реєстрували протягом першого року в 47 % хворих, другого року – у 28,4 % і третього року – у 12 %. Доповнені науково-теоретичні дані про необхідність комплексної оцінки клінічних і гемодинамічних характеристик аритмії та вперше показано вплив кожного чинника на електрофізіологічні показники передсердь і провідної системи серця, ефективність відновлення і збереження синусового ритму. У дослідженні отримано також нові наукові дані щодо предикторів ефективного відновлення та збереження синусового ритму у хворих з типовим ТП. Уперше встановлено високу інформативність ЕКГ та електрофізіологічних показників аритмії: амплітуди хвилі F на ЕКГ і зубця A на черезстравохідній електрограмі, циклу тахікардії, функціонального стану атріовентрикулярного (АВ) вузла. Уточнені наукові дані щодо ефективності різних методів кардіоверсії та показання до їх застосування. Уперше оцінено ефективність кардіоверсії при тривалій персистентній формі ТП (1-3 роки) - вона становила 82,4 %. Удосконалено протокол виконання електростимуляційної кардіоверсії та доведено відсутність впливу на її результати функціонального стану АВ проведення і фонові антиаритмічної терапії (ААТ). Уперше виявлено та вивчено проаритмогенні ефекти ААТ у хворих із типовим ТП як при застосуванні кардіоверсії, так і при профілактичному лікуванні. Доповнено наукові дані про частоту тромбоутворення у вушку лівого передсердя при типовому ТП. Показано, що у хворих із середньою швидкістю вигнання крові більше 40 см/с проведення

АКТ перед кардіоверсією може бути недоцільним. Встановлено низьку ефективність профілактичної терапії аміодароном у хворих з ізольованим типовим ТП неклапанного генезу. Водночас ефективність катетерної абляції становила 84,7 %, тому цей метод можна позиціонувати як найбільш ефективний у профілактиці рецидиву ТП.

**Практичне значення отриманих результатів.** Представлений комплексний клінічний підхід до лікування типового ТП неклапанного генезу, що базується на одночасному аналізі результатів проведених кардіоверсій та динамічному спостереженні за хворими протягом трьох років. Розроблено і впроваджено в практику алгоритм відновлення синусового ритму у хворих з типовим ТП неклапанного генезу, протокол проведення електростимуляційної кардіоверсії. Розроблено рекомендації з проведення профілактичної ААТ у хворих із типовим ТП неклапанного генезу. Запропоновано новий спосіб відновлення синусового ритму при ТП та прогнозування ефективності електрокардіостимуляції при ТП, спосіб виявлення органічної або функціональної дисфункції синусового і/або АВ вузла у хворих з ТП. Наукова новизна і практичне значення роботи підкріплені низкою патентів України на винаходи.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні положення роботи сформульовані на підставі аналізу великого обсягу наукових даних та використання сучасних методів клініко-інструментального обстеження хворих. Матеріал роботи включає результати обстеження та лікування 461 пацієнта із типовим ТП неклапанного генезу різних вікових груп, середній вік 56,3 року. Пацієнти були обстежені протягом 1996–2012 рр. За цей період було проведено 1009 кардіоверсій. Окрім загальноклінічного обстеження, пацієнтам виконували ЕКГ, ехокардіографію, черезстравохідну ехокардіографію, черезстравохідну електрокардіостимуляцію, інвазивне електрофізіологічне дослідження, радіочастотну катетерну абляцію. Проспективне спостереження здійснювали протягом трьох років після

кардіоверсії. Статистичний аналіз отриманих результатів виконували з допомогою сучасних прикладних програм. Загалом, методичний рівень дослідження можна оцінити як адекватний поставленим меті і задачам. Це дозволило сформулювати добре обгрунтовані висновки і практичні рекомендації.

**Оцінка змісту дисертації та її завершеності.** Дисертаційна робота та автореферат за обсягом і структурою відповідають існуючим вимогам. Текст роботи викладений на 350 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 330 джерел, з яких 83 – кирилицею, 247 – латиницею. Робота проілюстрована 113 таблицями і 20 малюнками.

У вступі викладені актуальність обраного наукового напрямку, зв'язок з науковими програмами, планами, темами, мета і задачі проведеного дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, наведені етапи апробації проведеної роботи з вказівкою на наукові форуми, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури базується на аналізі достатньої кількості робіт, опублікованих в Україні та поза її межами. У ньому висвітлені дані про поширеність типового ТП; вплив аритмії на клінічні та гемодинамічні показники; роль функціональних факторів та структурної патології серця; патогенетичні та електрофізіологічні механізми виникнення аритмії; клінічні особливості перебігу типового ТП некланного генезу. Розглянуті існуючі підходи до відновлення синусового ритму при типовому ТП, досягнення медикаментозного та катетерного лікування аритмії.

У розділі „Матеріал і методи дослідження” наведена клінічна характеристика обстежених хворих, описані клінічні характеристики, розподіл на групи, характеристики використаних методів дослідження.

Детально, з описом власних методик і посиланнями на літературні джерела, наведені принципи проведення ехокардіографії, діагностичної та лікувальної черезстравохідної електрокардіостимуляції, катетерної абляції ТП та статистичні методи аналізу отриманих результатів.

У розділі 3 розглядаються питання відновлення синусового ритму при пароксизмах типового ТП неклапанного генезу, міститься оцінка ефективності методу черезстравохідної електрокардіостимуляції (ЧСЕКС) при епізодах різної тривалості і вплив на її результати фонові антиаритмічної терапії. Автором переконливо доведено, що ЧСЕКС є високоефективним і найбільш безпечним методом відновлення синусового ритму при типовому ТП, яке може здійснюватися амбулаторно, без попередньої антиаритмічної підготовки, незалежно від тривалості епізоду й електрофізіологічних характеристик аритмії. Це метод вибору у хворих старших вікових груп, пацієнтів з ожирінням, артеріальною гіпотензією, систолічною дисфункцією лівого шлуночка. На підставі дослідження ефективності різних режимів надчастої ЕКС пропонується оригінальний протокол її проведення і оптимальний алгоритм виконання кардіоверсії, зокрема з раціональним використанням антиаритмічних препаратів (ААП). Також вивчено ефективність прокаїнаміду при післястимуляційній ФП і запропоновано оригінальний спосіб застосування препарату.

У розділі 4 встановлено предиктори ефективної кардіоверсії і збереження синусового ритму протягом 6 міс після успішної кардіоверсії у хворих з типовим ТП. Також досліджено вікові відмінності електрофізіологічних характеристик у хворих з ТП; ефективність відновлення синусового ритму у хворих з поєднанням ФП і ТП; вплив тривалості типового ТП на електрофізіологічні властивості передсердь, морфофункціональний стан міокарда, ефективність відновлення і збереження синусового ритму; ефективність відновлення синусового ритму при епізодах ТП більше 7 діб, зокрема при тривало персистентній формі. Крім того, була здійснена оцінка морфофункціонального стану міокарда і ефективності

кардіоверсії у хворих з різними гемодинамічними порушеннями: залежно від вираженості серцевої недостатності, у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, при артеріальній гіпотензії. Встановлено, що пароксизми аритмії у 77,3 % пацієнтів характеризувалися високою частотою проведення імпульсів до шлуночків, і у 90,7 % випадків цикл тахікардії становив 200–279 мс. Тривале існування тахісистолічної форми ТП призводило до структурно-функціональних змін міокарда без значущого погіршення електрофізіологічних показників. Автором встановлені також стани, які знижують ефективність кардіоверсії. Важливими є дані про частоту відновлення синусового ритму при тривалій персистентній формі ТП (82,4 %). Втім, протягом року спостереження у 38,2 % пацієнтів з успішною кардіоверсією зареєстровано постійну форму фібриляції / тріпотіння передсердь.

У розділі 5 автор вивчає електрокардіографічні і електрофізіологічні характеристики типового ТП: величина амплітуди хвилі F на ЕКГ і зубця А на черезстравохідній електрограмі (ЧСЕГ), тривалість передсердного циклу, функціональний стан АВ проведення. На думку автора, амплітуда зубця А на ЧСЕГ під час ТП відображає процеси електрофізіологічного ремоделювання передсердь. У хворих з амплітудою зубця А 5 мм і менше ЧСЕКС була менш ефективною і частіше виникала потреба в електроімпульсній терапії. Водночас у хворих з амплітудою зубця А на ЧСЕГ понад 20 мм частіше відбувалася пряма конверсія ТП у синусовий ритм.

Встановлено, що у хворих з довжиною циклу ТП 260 мс і більше перед кардіоверсією недоцільно призначати ААП, що обумовлено їх можливою аритмогенною дією при відновленні синусового ритму. Водночас, застосування ААП є більш ефективним і безпечним після трансформації ТП у ФП, особливо щодо препаратів з коротким періодом піввиведення (класу I). Функціональний стан АВ проведення не впливав на ефективність відновлення синусового ритму, а тахісистолічний варіант ТП не виключає наявності у хворих дисфункції синусового вузла. Відтак, перед проведенням

електричної кардіоверсії доцільно відмінити ААП, які пригнічують функцію синусового вузла і АВ проведення.

У розділі 6 наведено дані про частоту виявлення ознак тромбоутворення у хворих з типовим ТП, оцінена ефективність відновлення синусового ритму залежно від показників внутрішньопередсердної гемодинаміки. Частота виявлення вираженого феномену спонтанного контрастування у вушку лівого передсердя становила 8 %, тромбів – 1,1 %, а середня швидкість вигнання крові з вушка дорівнювала 47,7 см/с. У пацієнтів з ознаками тромбоутворення швидкісні показники вигнання і наповнення кров'ю вушка лівого передсердя були нижчими, частіше реєстрували збільшення всіх порожнин серця, циклу тахікардії та виявляли супутню ФП. На підставі проведених досліджень автор пропонує раціональний протокол антикоагулянтної терапії при виконанні кардіоверсії. На думку автора, відновлення синусового ритму в пацієнтів із середньою швидкістю вигнання крові з ВЛП більше 40 см/с може здійснюватися без проведення антикоагулянтної терапії.

У розділі 7 описано дані про ефективність катетерних втручань у хворих з типовим ТП неклапанного генезу. Показаний негативний вплив супутньої ФП на ефективність катетерного лікування. Катетерна абляція дозволила усунути аритмію у 84,7 % хворих, неефективними втручання були в пацієнтів, що відмовилися від повторних процедур. Протягом року після катетерного лікування у 10,3 % пацієнтів зафіксовано нечасті пароксизми ФП, у 17,9 % – часті (один раз на три місяці і частіше), у 30,8 % хворих встановилася постійна форма аритмії. У пацієнтів із сформованою постійною формою ФП ця аритмія частіше реєструвалася в анамнезі, а за даними ехокардіографії більшими були камери серця. На підставі отриманих даних автор визначив категорії пацієнтів, яким особливо показане катетерне лікування ТП.

У розділі 8 автор детально описав клінічні особливості виникнення та перебігу типового ТП неклапанного генезу, частоту виявлення вперше



виниклого епізоду аритмії, терміни реєстрації повторного пароксизму. Заслуговує на увагу оцінка клінічного перебігу вперше виниклого ТП за даними трирічного проспективного спостереження. Уперше виникле типове ТП реєструвалося в 5,4 разу частіше у чоловіків, ніж у жінок, і найчастіше - у віці 50-59 років. За відсутності епідеміологічних даних дискусійним є висновок автора про те, що частота виявлення аритмії не збільшується з віком. Цікаво, що в 23 % хворих із уперше виниклим ТП неклапанного генезу рецидивів аритмії не було протягом 3 років, нечасті пароксизми реєстрували у 45,2 %, часті (один раз на 3 міс і частіше) – у 8,3 %, постійна форма ФП/ТП зафіксована у 23,5 %, із них у 60,8 % синусовий ритм не вдалося відновити і зберегти вже протягом першого року. Максимальну частоту виникнення повторних пароксизмів (8 %) і формування постійної форми аритмії (8,3 %) зафіксовано протягом 1 міс після відновлення синусового ритму. Автор слушно припускає, що тактика ведення хворих з типовим ТП повинна бути спрямована на ранню діагностику та лікування основної та супутніх хвороб. Зокрема, протирецидивна медикаментозна ААТ протягом 2-4 тижнів показана хворим з тривалими епізодами аритмії (понад 3 міс), неконтрольованою артеріальною гіпертензією і/або серцевою недостатністю. Водночас, за отриманими даними, тривале лікування аміодароном при типовому ТП не є ефективним, а його застосування може підвищувати ймовірність різноманітних побічних ефектів.

В розділі „Аналіз та узагальнення результатів” наведено підсумковий аналіз отриманих результатів у порівнянні з літературними даними.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, відповідають меті та завданням дослідження. Отже, дисертація є завершеною роботою, а зміст автореферату відображає основні її положення.

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.** Матеріали дослідження відображені у 61 науковій праці: з них 1 навчальний посібник; 42 статті у спеціалізованих наукових

фахових виданнях, у тому числі в зарубіжних – 2, у зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах – 8, одноосібних – 25); 10 тез наукових доповідей, опублікованих у медичних журналах і матеріалах наукових конференцій, конгресів; 8 деклараційних патентів України на винахід (одноосібних – 4).

**Рекомендації з використання результатів дослідження у клінічній практиці.** Загалом, рецензована дисертаційна робота характеризується практичною спрямованістю. Результати роботи можуть бути використані у повсякденній практиці кардіологів, які займаються веденням пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь. Сформульовані положення потрібно впроваджувати у педагогічному процесі на відповідних кафедрах післядипломного навчання лікарів. Наукові положення дисертації доцільно використовувати у науково-дослідній роботі, в публікаціях у періодичних виданнях, лекціях для лікарів, при оновленні діючих національних настанов з діагностики та лікування фібриляції та тріпотіння передсердь.

#### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.**

Загалом, робота ретельно оформлена і справляє позитивне враження як орієнтована на потреби клінічної практики. При ознайомленні з нею не виникає сумніву у високій науковій кваліфікації та власному клінічному досвіді автора, його обізнаності щодо різних аспектів вивченої проблеми. Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи та автореферату немає. Важливо, що автор самостійно виконував процедури черезстравохідної електрокардіостимуляції, є визнаним експертом у вказаній галузі. Втім, можна дискутувати щодо окремих аспектів дослідження та сформульованих положень дисертації.

Насамперед, у розділі «Матеріал і методи дослідження» варто було б навести критерії «типового» ТП, використані автором. Очевидно, за відсутності інвазивної верифікації включення істмуса в кільце рі-ентрі автором були використані виключно ЕКГ-критерії, що загалом прийнятно. Втім, «типове» ТП може відрізнитися за своїми електрофізіологічними і ЕКГ-

характеристиками, що згадується в огляді літератури, але не відображено при характеристиці власного матеріалу. Наприклад, частота передсердних хвиль менше 230 чи навіть 250 за хвилину не є характерною для «типового» ТП, а може бути зумовлена фоновим застосуванням у цих пацієнтів ААП.

При характеристиці отриманих результатів було б доцільно вказати на обмеження дослідження. Зокрема, поширеність ТП і роль факторів ризику були вивчені у відібраній категорії пацієнтів, які переважно зверталися в клініку для відновлення ритму з огляду на стійкі епізоди аритмії або інші клінічні симптоми. У роботі спеціально не аналізувалися симптоми ТП, особливості ведення пацієнтів з ІХС та іншими нозологіями, що варто врахувати у подальших дослідженнях автора. Очевидно, коректно оцінити ефективність ад'ювантного застосування аміодарону та інших препаратів для відновлення ритму можна лише у спеціально спланованому рандомізованому дослідженні. Потрібно більш обережно визначати підходи до ведення пацієнтів з ТП на фоні синдрому слабкості синусового вузла. Катетерна абляція істмуса в цьому випадку повинна супроводжуватися імплантацією постійного водія ритму. Щодо потреби в антикоагулянтній терапії для відновлення синусового ритму в пацієнтів з певними гемодинамічними характеристиками, очевидно, потрібно враховувати тривалість епізоду та наявність факторів ризику емболічних ускладнень за існуючими шкалами.

В плані обговорення на офіційному захисті автору пропонується відповісти на такі питання:

1. Які особливості має перебіг і ведення пацієнтів з «типовим» ТП і супутньою фібриляцією передсердь?
2. Які предиктори формування і підходи до ведення постійної форми ТП?

#### **Висновок про відповідність вимогам ДАК України.**

Дисертаційна робота Зінченка Юрія Васильовича «Оптимізація тактики лікування хворих з типовим тріпотінням передсердь неклапанного генезу в залежності від клінічних та електрофізіологічних характеристик аритмії»,

виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, є закінченим науково-практичним дослідженням, яке містить рішення актуальної проблеми сучасної кардіології. На підставі вивчення клінічних, гемодинамічних та електрофізіологічних характеристик аритмії, а також результатів довготривалого проспективного спостереження за хворими обґрунтовано оптимальні і раціональні підходи до лікування типового ТП неклапанного генезу. Автором запропоновані оригінальні підходи до відновлення та збереження синусового ритму у хворих з ТП. При написанні дисертаційної роботи здобувач не використовував матеріали кандидатської дисертації.

Загалом, за методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю, об'єктивністю висновків та обґрунтованістю практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в спеціалізованих наукових фахових виданнях, дисертаційна робота є кваліфікованою науковою працею, яка представляє теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми кардіології і відповідає вимогам, що висуваються до докторських дисертацій в «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю «кардіологія» (14.01.11).

### **Офіційний опонент**

**завідувач кафедри функціональної діагностики**

**Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,**

**доктор медичних наук, професор**

