

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Жарінова Олега Йосиповича на дисертаційну роботу Бородая Артема Олександровича “Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження”, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Фібриляція і тріпотіння передсердь (ФП-ТП) є важливою медико-соціальною проблемою. Ця аритмія нерідко виникає в осіб працездатного віку, характеризується хронічним перебігом, погіршує якість життя пацієнтів, супроводжується важкими серцево-судинними ускладненнями, асоціюється з погіршенням прогнозу виживання та часто потребує тривалого превентивного лікування. За даними популяційного дослідження, проведеного в м. Києві, поширеність усіх форм ФП у хворих віком 20-64 роки становить 2,4%. Можна припускати, що загальна кількість пацієнтів з ФП в Україні становить від 400 000 до 500 000. Окремою проблемою є несвоєчасність лікування пацієнтів з ФП і ТП, що може обумовлювати швидке формування постійної форми аритмії та підвищення ризику виникнення серцевої недостатності.

В Україні бракує даних щодо прихильності до лікування пацієнтів з ФП-ТП та її значення для прогнозу життя. Недостатнє застосування антикоагулянтів призводить до значного збільшення ризику тромбоемболічних ускладнень, у тому числі інсультів. Водночас, «німі» інфаркти головного мозку у пацієнтів з ФП-ТП можуть виявлятися ще частіше. Їх зв'язок з ФП-ТП, клінічне значення і потенційний вплив на прогноз хвороби дотепер не встановлені.

У підсумку, ФП-ТП розглядається останнім часом як самостійний великий розділ кардіології. Існує нагальна потреба у вдосконаленні стратифікації ризику виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з ФП-

ТП з урахуванням даних, отриманих при ехокардіографічному дослідженні. Вирішенню усіх цих питань присвячена дисертаційна робота А.О. Бородая, актуальна не лише для кардіологів, а й для лікарів суміжних спеціальностей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідної роботи відділу аритмій серця Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України “Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення” (№ державної реєстрації 0114U000025). Автор є співвиконавцем цієї теми.

Наукова новизна дослідження. У роботі А.О. Бородая розглянуто ряд аспектів, які характеризуються науковою новизною. Зокрема, на безперечну увагу заслуговує дослідження результатів тривалої антитромботичної терапії в пацієнтів з тромбом або сладжем у вушку лівого передсердя. Було показано зникнення тромба або ознак, асоційованих з тромбоутворенням у частини пацієнтів, які тривало отримували варфарин або нові пероральні антикоагулянти. У роботі показана безпечність відновлення синусового ритму в пацієнтів, прихильних до адекватної антикоагулянтної терапії з повторно виявленими нерухомими тромбами.

Важливим є також фрагмент щодо оцінки динаміки ехокардіографічних показників у пацієнтів з ФП-ТП при тривалому спостереженні, в якому показано сприятливу динаміку структурно-функціонального стану і скоротливості міокарда лівого шлуночка у випадку утримання синусового ритму. З іншого боку, пацієнти з підвищенням фракції викиду лівого шлуночка на 10 і більше % після кардіоверсії, з незначним або помірним збільшенням індексу об'єму лівого передсердя мали сприятливий прогноз щодо утримання синусового ритму.

Вагомим розділом роботи є оцінка прихильності до лікування пацієнтів з ФП-ТП та її ролі при трирічному спостереженні, з оцінкою підсумків лікування за жорсткими кінцевими точками.

Із застосуванням сучасних методів візуалізації головного мозку був визначений зв'язок між ФП-ТП та виникненням «німих» мозкових інфарктів, проаналізовано їх прогностичне значення у пацієнтів з ФП-ТП.

Пріоритетним можна вважати великий фрагмент роботи, в якому описано зміни різних аспектів якості життя у пацієнтів з ФП-ТП та їх предиктори. У науковому плані важливо, що автором здійснена валідація ряду сучасних опитувальників. Були показані переваги та недоліки цих опитувальників, проаналізовані фактори, здатні впливати на якість життя пацієнтів.

Наукова новизна дослідження підтверджена отриманням Патенту України «Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції вушка лівого передсердя у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження».

Практичне значення роботи. Вже з огляду на поставлені завдання робота А.О. Бородея характеризується рядом важливих для клінічної практики аспектів.

Запропоновано новий підхід до оцінки функції вушка лівого передсердя з допомогою трансторакальної ехокардіографії, визначено інформативність методу порівняно з традиційним (черезстравохідним) методом дослідження.

Автором була вперше розроблена альтернативна шкала прогнозування ризику тромбоемболічних подій у пацієнтів з ФП-ТП, а саме – шкала ФЕМП, яка включає дані черезстравохідної ехокардіографії, трансторакальної ехокардіографії та ступінь важкості симптомів аритмії.

На основі отриманих даних доведено, що терапія аміодароном та інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту і/або блокаторами рецепторів до ангіотензину II, незалежно від інших клінічних та медикаментозних засобів, сприяє утриманню синусового ритму.

Зроблено акцент на важливості забезпечення прихильності до антикоагулянтної терапії для зниження ризику ішемічного інсульту.

Доведено, що стратегія контролю синусового ритму асоціюється із зниженням ризику серцево-судинної смерті (ССС) та ішемічного інсульту.

За результатами роботи не підтверджено взаємозв'язок між фракцією викиду лівого шлуночка та рівнем якості життя у пацієнтів з ФП-ТП. Натомість, часта і непрогнозована зміна частоти серцевих скорочень виявилася одним з важливих предикторів погіршення якості життя.

Практична значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу багатьох закладів охорони здоров'я України другого і третього рівня, а також навчальний процес у закладі післядипломної освіти.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації належним чином обґрунтовані. Для досягнення мети та вирішення задач дослідження автором було обстежено 630 пацієнтів з ФП-ТП. Дослідження складається із «зрізової» та проспективної обсерваційної частин, кожна з яких поділена на окремі компоненти.

Було використано лабораторні дослідження, методи трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії, магнітно-резонансної візуалізації та комп'ютерної томографії головного мозку, дуплексного сканування сонних артерій. При вимірюванні якості життя, рівнів тривоги та депресії

використовували шкалу EHRA, опитувальники AF-QoL, AFEQT, SF-12, HeartQoL, EuroQoL (EQ-5D-3L), HADS.

Автор роботи виявив досконале володіння сучасними методами статистичного аналізу отриманих даних на основі побудованих електронних баз з залученням програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20. Протягом дослідження використовувались наступні статистичні методи: χ^2 -Пірсона, коефіцієнт кореляції Спірмена, відносний ризик, та 95 % довірчий інтервал, покрокова логістична регресія, множинна покрокова зворотня регресія, метод множинних оцінок Каплана-Мейера, з розрахунком критерію Кокса та специфічні для валідації методи статистичного дослідження.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Структура рецензованої дисертаційної роботи є традиційною: анотація, вступ, огляд літератури, розділ характеристик пацієнтів та методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація та автореферат викладені українською мовою. Оцінка обсягу, структури оформлення та змісту дослідження та автореферату дозволяють зробити висновок про їх відповідність вимогам діючого Порядку присудження наукового ступеня доктора медичних наук та спеціальності 14.01.11 - кардіологія.

Дисертаційна робота починається з анотації, поданої українською та англійською мовами. У ній стисло наведені основні результати дослідження, аспекти його наукової новизни та практичного значення. У переліку опублікованих робіт дисертанта, наведеному після анотації, міститься 34 найменування, у тому числі 4 роботи, опубліковані англійською мовою.

У вступі викладена актуальність дослідження, зв'язок з науковими програмами та темами, визначені мета, задачі, об'єкт, предмет дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, особистий

внесок здобувача, наведені дані щодо апробації та впровадження результатів проведеного дослідження. Про пріоритетність наукових досліджень А.О. Бородая свідчить значна кількість доповідей на міжнародних форумах, у тому числі тричі – на конгресах Європейського товариства кардіологів.

У розділі «Огляд літератури» висвітлений стан проблеми ФП-ТП у світі. Проаналізована епідеміологія, ускладнення ФП-ТП, шляхи їх прогнозування та профілактики. Висвітлений сучасний погляд на зв'язок тромбоутворення та виникнення кардіоеMBOLічних ускладнень у пацієнтів з ФП-ТП. Показана необхідність удосконалення заходів щодо попередження тромбоеMBOLічних ускладнень після кардіоверсії та загальна невизначеність щодо відновлення синусового ритму у пацієнтів з тромбами у вухку лівого передсердя. Наведені уявлення про значення сучасних методів візуалізації головного мозку для виявлення «німих» інфарктів та їх можливий зв'язок з ФП-ТП. Окреслені шляхи та проблеми прогнозування утримання синусового ритму та формування постійної форми аритмії. Окремий підрозділ розглядає аспекти оцінки якості життя у пацієнтів з ФП-ТП.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» міститься клінічна характеристика 630 обстежених пацієнтів, описаний їх розподіл на групи, викладений дизайн дослідження. Повноцінно, з відповідними посиланням на літературні джерела, описано використані методи дослідження. Деталізовано методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Третій розділ розглядає кардіоверсію в пацієнтів високого ризику. У ньому міститься аналіз частоти та предикторів тромбоутворення, побудовані математичні моделі оцінки ризику дисфункції вухку лівого передсердя, виявлення внутрішньопорожнинних тромбів і/або сладжу. Автором проаналізовано ефективність застосування антикоагулянтної терапії за даними черезстравохідної ехокардіографії в умовах реальної клінічної практики, а також безпечність відновлення синусового ритму в пацієнтів з високим ризиком тромбоеMBOLічних подій. Важливою частиною цього

розділу є аналіз динаміки тромба та складжу при повторних черезстравохідних дослідженнях, який дозволив сформулювати положення про можливість і безпечність кардіоверсії у частини пацієнтів з повторно виявленим тромбом у вушку лівого передсердя.

Четвертий розділ є логічним продовженням попереднього. У ньому наведені дані про зворотне ремоделювання міокарда після кардіоверсії та висвітлені аспекти трансформації персистентної форми ФП у постійну. Автор продемонстрував, що пацієнти після кардіоверсії мають достовірно кращий функціональний клас, у них спостерігають зменшення вираженості функціональної мітральної регургітації, розмірів порожнин серця та покращення скоротливої функції лівого шлуночка. З іншого боку, підвищення фракції викиду лівого шлуночка, а також відсутність вираженої дилатації лівого передсердя були предикторами тривалого утримання синусового ритму. Заслуговує на увагу те, що зниження фракції викиду лівого шлуночка не чинило незалежного впливу на утримання синусового ритму, а відтак, не повинно розглядатися як аргумент проти кардіоверсії. Крім того, автором були проаналізовані результати медикаментозної терапії. Зокрема, застосування антиаритмічних засобів 1-го класу асоціювалося з незначущим зниженням ризику виникнення рецидиву ФП-ТП. Водночас, найнижчий ризик повторного епізоду спостерігався у групі аміодарону. Крім того, автором доведена ефективність застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи для контролю синусового ритму. Цілком логічно, що постійна форма ФП частіше формувалася у малосимптомних пацієнтів.

У п'ятому розділі автором проаналізовані результати візуалізації головного мозку у пацієнтів з ФП-ТП. Було доведено, що ФП пов'язана з виникненням великих ділянок уражень, які знаходяться безпосередньо в корі головного мозку або близько до неї, що обумовлено емболізацією великих судин головного мозку. Натомість, лакунарні ураження, часто асоційовані з гіпертонічною хворобою, однаково часто зустрічалися в пацієнтів з і без ФП. Виявлення «німих» мозкових інфарктів асоціювалося з вищими балами за

шкалою CHA₂DS₂-VASc. З іншого боку, воно не збільшувало ризик ані інсульту, ані серцево-судинної смерті.

У шостому розділі йдеться про аналіз частоти серцево-судинних подій, їх предиктори та шляхи профілактики у пацієнтів з ФП-ТП. Автор оцінив частоту застосування антикоагулянтної терапії в умовах реальної клінічної практики та прихильність до неї. Було проаналізовано вплив стратегій контролю частоти серцевих скорочень або синусового ритму на прогноз хвороби. Обґрунтовано можливість використання шкали ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, клас EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перегородки $\geq 1,7$ см – 1 бал та індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м² – 1 бал) для прогнозування ризику ішемічного інсульту та серцево-судинних подій як альтернативи до існуючих інструментів оцінки ризику. Прихильність до рекомендацій з антитромботичної терапії відчутно знижувала ризик ішемічного інсульту. Хоча обрана стратегія контролю ритму не асоціювалася зі зниженням цього ризику, збереження синусового ритму наприкінці періоду спостереження у підсумку асоціювалася з меншою частотою випадків інсульту у межах моделі мультиваріантної логістичної регресії. Крім того, стратегія контролю ритму асоціювалася зі зниженням ризику серцево-судинної смерті.

Сьомий розділ присвячений детальному аналізу результатів застосування різних опитувальників якості життя у пацієнтів з ФП-ТП. За допомогою методу множинної регресії було встановлено, що пароксизмальна та персистентна форми аритмії, жіноча стать, наявність тривоги та депресії, а також клас серцевої недостатності незалежно асоціюються зі зниженням якості життя пацієнтів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здійснене порівняння отриманих у дослідженні результатів з результатами основних досліджень за цією тематикою.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих при виконанні цієї роботи результатах, є виваженими, обґрунтованими, містять найважливіші цифрові дані, відповідають меті та завданням дослідження.

Загалом, рецензована дисертаційна робота є самостійною завершеною працею, а зміст автореферату повністю відображає її основні положення.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Результати виконання дисертаційної роботи висвітлені у 36 наукових працях, а саме у 29 статтях в спеціалізованих наукових виданнях (у зарубіжних виданнях - 2; виданнях, зареєстрованих в міжнародних наукометричних базах - 27), опубліковано 6 (3 англомовних) тез наукових доповідей та один деклараційний патент України.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Результати дисертаційної роботи отримали практичне впровадження у низці лікувальних закладів різного рівня, певною мірою використані при підготовці нормативних документів МОЗ України з ФП. Сформульовані положення доцільно ширше впроваджувати у педагогічний процес на кафедрах післядипломного навчання лікарів. З огляду на важливість проведеного дослідження для кардіологічної науки та клінічної практики рекомендовано видати монографію за його результатами.

Недоліки, зауваження та побажання. При рецензуванні дисертації не виявлено суттєвих недоліків щодо її задуму та методології, які б могли вплинути на результати дослідження та його оцінку. Загальний недолік полягає у перевантаженні роботи цифровим матеріалом, частина якого має другорядне значення. Надмірна кількість таблиць і цифр певною мірою ускладнює ознайомлення з роботою. З іншого боку, у частині розділів і таблиць інформація про клінічні характеристики обстежених, зокрема, фактори ризику, супутні захворювання, лабораторні показники, досвід попереднього лікування та фоновий прийом медикаментозних засобів, є недостатньою. Розділ щодо німих інфарктів головного мозку можна було

об'єднати з розділом серцево-судинних ускладнень. Крім того, з дослідження можна було вилучити підрозділ щодо оцінки зв'язку «німих» мозкових інфарктів і ФП.

Ряд сформульованих у роботі положень можуть бути предметом наукової дискусії. Зокрема, у частині роботи, присвяченій медикаментозній терапії, потрібно було б детальніше навести клінічні характеристики пацієнтів, які могли вплинути на застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Очевидно, висновок про їх ефективність для збереження синусового ритму можна впевнено поширити лише на пацієнтів з артеріальною гіпертензією, дисфункцією лівого шлуночка і/або серцевою недостатністю.

Не зовсім точно сформульовано положення про можливість урахування фракції викиду лівого шлуночка (зниження якої нижче 40% враховується у шкалі CHA₂DS₂VASc) як самостійного критерію ризику тромбоемболічних ускладнень. Очевидно, тут йдеться лише про визначення швидкості потоку крові з вушка лівого передсердя, яка своєю чергою може бути пов'язана з тромбоемболічними ризиками і є «проміжним» критерієм схильності до утворення тромба.

Дискусійною і недостатньо підкріпленою з позицій доказової медицини є точка зору автора про можливість кардіоверсії у частини пацієнтів з залишковими тромбами за умови дотримання рекомендацій щодо антикоагулянтної терапії. Для впровадження цього положення у клінічну практику потрібні додаткові дослідження із значно більшою кількістю спостережень.

Лише частково можна погодитися з окремим виділенням фібриляції передсердь і артеріальної гіпертензії (і водночас – балу за шкалою CHA₂DS₂VASc, яка використовується саме у пацієнтів з ФП і включає неконтрольовану гіпертензію) як факторів ризику «німих» мозкових

інфарктів. Очевидно, при аналізі факторів ризику можна було уникнути такого подвійного урахування окремих критеріїв.

Не зрозуміло, яким чином реалізується вплив клінічних симптомів (оцінених за шкалою EHRA) на виникнення ішемічних інсультів у шкалі ФЕМП.

Третя практична рекомендація не є повністю новою, оскільки зниження фракції викиду є одним з визнаних факторів ризику тромбоутворення.

Зазначені дискусійні положення не впливають на загальну позитивну оцінку роботи, яка базується на величезному клінічному матеріалі, зібраному в одному з провідних наукових центрів України, і яка вже неодноразово отримувала визнання на європейському рівні. Робота відображає широкий світогляд автора і здатність до самостійного наукового пошуку. Вона містить значну кількість нових науково обґрунтованих положень та ідей, які, безумовно, можуть стати основою для еволюції існуючих рекомендацій та подальших досліджень у галузі.

Для дискусії під час офіційного захисту дисертанту пропонуються такі запитання:

1. Як пояснити зв'язок між вираженістю клінічних симптомів, зумовлених ФП, і ризиком тромбоемболічних ускладнень?
2. Чи залежить стратегія підготовки до кардіоверсії (обов'язкова черезстравохідна ехокардіографія чи тритижневе застосування антикоагулянтів без візуалізації вушка) від оціненого ризику тромбоутворення?
3. У яких випадках у пацієнтів з повторно виявленими через 4 тижні тромбами у вушку лівого передсердя автор вважає за можливе відновлювати синусовий ритм?

Висновок про відповідність роботи існуючим вимогам.
Дисертаційна робота Бородаєв Артема Олександровича “Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на

фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження” подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є актуальним дослідженням. Воно містить значну кількість положень, які характеризуються науковою новизною і дозволяють вдосконалити клінічну практику. Робота вирішує важливу науково-практичну проблему сучасної кардіології – обґрунтування підходів до відновлення синусового ритму в пацієнтів з високим або дуже високим ризиком тромбоемболічних подій, попередження серцево-судинних ускладнень, а також оцінювання та моніторингу стану якості життя у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь.

За своєю актуальністю, методологічним рівнем, науково-теоретичним та практичним значенням, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, оформленням дисертації та автореферату, кількістю та обсягом опублікованих статей та тез, рівнем оприлюднення отриманих результатів, у тому числі на міжнародних форумах, робота відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри функціональної діагностики

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

д. мед. н., професор

О. Й. Жарінов



Handwritten signature of O. Y. Zharynov