

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, **Ташука Віктора Корнійовича** на дисертаційну роботу **Бородая Артема Олександровича** «Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження», представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність дослідження

Фібриляція та тріпотіння передсердь (ФП-ТП) є надзвичайно поширеними аритміями у світі. Згідно Carlos Morillo et al. (2017) вік-стандартизований показник ФП складає 191.3 на 100 тис., що в глобальному розподілі становить 33,5 млн пацієнтів (20,9 млн чоловіків та 12,6 млн жінок), а смертність, пов'язана з ФП, збільшилася вдвічі в обох статях за 20 років. Автори підкреслюють важливість діагностичних заходів в даній категорії пацієнтів, оскільки значна частка випадків ФП є субклінічною, що обмежує здатність належним чином виявляти її без прогресивних медичних технологій.

Дослідження ASSERT-2 (The Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) свідчить, що поширеність субклінічної ФП >5 хв у пацієнтів старше 65 років або з CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , апное уві сні або індексом маси

тіла $>30 \text{ кг/м}^2$ складає близько 30%, а отже субклінічна АФ може виявлятися майже у 1/3 населення. Реєстр RELY-AF (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) повідомляє про розбіжності смертності та інсульту за 1 рік серед пацієнтів в розподілі первинної/рецидивуючої ФП – 6% проти 16% ($p < 0,0001$), доведені розбіжності смертності між регіонами – вдвічі більше пацієнтів на 1 рік померли у Південній Америці (17%) та Африці (20%) порівняно з Північною Америкою, Західною Європою та Австралією (10%, $p < 0,0001$), серцева недостатність є найпоширенішою причиною смерті (30%), інсульт також викликав смерть (8%).

Отже не дивлячись на те, що ФП-ТП не є небезпечними для життя, вони асоціюються з різноманітним ускладненням, серед яких найбільш важливими є інвалідизуючий ішемічний інсульт, серцева недостатність та серцева смерть в пацієнтів працездатного віку.

Тягар від ФП-ТП обмежений не лише важкими ускладненнями, а і навантаженням інвалідизуючими симптомами, які значно обмежують повсякденне життя, що спостерігається більш, ніж у 15% пацієнтів та значно погіршує якість життя, адже здатні викликати або провокувати емоційні розлади, такі – як тривога, депресія, що асоціюється з більшою кількістю госпіталізацій, побічними ефектами від медикаментозних засобів, наприклад з більшою кількістю кровотеч. Враховуючи те, що ФП-ТП часто обтяжує вже існуючі структурні захворювання міокарда, її лікування призводить до необхідності призначати одночасно кілька фармакологічних препаратів. Це, а також помірна ефективність антиаритмічних засобів, необхідність впродовж життя приймати антикоагулянтні препарати значно впливає, як на якість життя, так і на прихильність до лікування.

Одночасно, залишаються відкритими питання щодо оптимальної стратегії контролю аритмії, прихильності до застосування антикоагулянтних препаратів, потребує визначення роль німих інфарктів головного мозку, що випадково виявлені під час магнітно-резонансної томографії або мультизрізової комп'ютерної томографії головного мозку.

Також важливим є вивчення питання прогнозування серцево-судинних ускладнень із застосуванням не тільки клінічних, а й ехокардіографічних показників, адже одним із недоліків найбільш поширеної шкали оцінки ризику інсульту CHA₂DS₂-VASc є її порівняно низька прогностична здатність у пацієнтів з сумою балів 1-3. В теперішній час, важливою частиною наукових досліджень та клінічної практики є визначення рівня якості життя, що відображає зосередження уваги не тільки на жорстких кінцевих точках, проте й на перебігу захворювання, адже, на жаль, проблемі якості життя в пацієнтів з ФП-ТП, до недавнього приділялося необґрунтовано мало уваги.

Розв'язанню та уточненню цих та інших питань і присвячена дисертація здобувача Бородая Артема Олександровича.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими програмами.

Дисертаційна робота виконувалась у рамках 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).

Обґрунтованість та достовірність наукових положень.

В основу науково-дослідної роботи А.О.Бородая покладено аналіз дослідження та спостереження за 630 пацієнтами, 548 з яких мали ФП-ТП, а 82 були з синусовим ритмом та без анамнезу аритмії.

Використані в роботі дослідження виконані на сучасному методологічному рівні.

Дизайн дослідження складається зі зрізової та обсерваційної частин.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань, крім загально прийнятих клінічних та інструментальних методів досліджень, пацієнтам виконувались трансторакальна та черезстравохідна ехокардіографія,

магнітно-резонансна томографія та мультизрізова комп'ютерна томографія головного мозку, опитувальники вимірювання якості життя та емоційного стану. Для обробки первинного матеріалу автором власноруч проводилась статистичний аналіз із застосуванням сучасних методів медичної статистики.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на ретельному аналізі, відповідають поставленим в роботі меті та завданням, а дисертація в цілому виконана на належному науковому та методичному рівнях.

Наукова новизна та практичне значення

В дисертаційній роботі автор А.О.Бородай вперше розробив спосіб для прогнозування порушеної функції вушка лівого передсердя, для середньої швидкості вигнання <25 см/с, провів аналіз прогностичних факторів тромбоутворення та довів, що клінічні та ехокардіографічні показники незалежно асоціюються із виявленням внутрішньосерцевих тромбів.

Науковою новизною характеризуються дані стосовно ефективності антикоагулянтної терапії в умовах реальної клінічної практики, відновлення синусового ритму пацієнтам високого та надзвичайно високого ризику. Автором були уточнені розширені дані щодо зворотних змін міокарда після кардіоверсії, предикторів утримання синусового ритму, ефективності антиаритмічної та "upstream therapy"/«апстрим-терапії» для контролю синусового ритму, розширені дані щодо клініко-інструментальних предикторів розвитку постійної форми ФП-ТП.

Вперше був встановлений зв'язок між ФП-ТП та німих інфарктів головного мозку, визначені характерні для ФП-ТП особливості німих інфарктів головного мозку та встановлена відсутність зв'язку між німими інфарктами головного мозку і такими жорсткими кінцевими точками, як ішемічний інсульт та серцево-судинна смерть при дворічному спостереженні.

Вперше для прогнозування ішемічного інсульту у хворих з ФП-ТП і

низьким-середнім ризиком була розроблена «шкала ФЕМП» (шкала феномену спонтанного контрастування контрастування – EHRAm III-IV, товщина міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см, індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м²).

Науковою новизною відрізняються дані щодо прихильності до рекомендацій з антикоагулянтної терапії, стратегії контролю аритмії, «апстрим-терапії» та їх прогностичного значення для зниження частоти жорстких кінцевих точок.

Автором вперше проведений аналіз з подальшим підтвердженням відповідності або валідацією застосування специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-), AF-QoL (Atrial Fibrillation quality of life) та генеричного опитувальника HeartQoL (Health-related quality of life), доповнені уявлення щодо предикторів якості життя в пацієнтів з ФП-ТП.

Вищезазначене свідчить про практичну спрямованість роботи А.О.Бородає. Автор обґрунтував умови безпечного відновлення синусового ритму в пацієнтів з виявленими ознаками внутрішньопорожнинного тромбоутворення при повторному черезстравохідному ехокардіографічному дослідженні. Він розробив та впровадив в практику модель для прогнозування низької середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя ≤ 25 см/с з використанням даних трансторакальної ехокардіографії – автором отримано Патент України на винахід. Довів доцільність використання CHA₂DS₂VASc і фракції викиду лівого шлуночка < 40 % для прогнозування ознак внутрішньопорожнинного тромбоутворення. Рекомендував використання показників приросту показника фракції викиду лівого шлуночка ≥ 10 % та індексу об'єму лівого передсердя із пороговим значенням ≥ 49 мл/м² для оцінки довгострокової перспективи тримання синусового ритму після кардіоверсії.

А.О.Бородаєм встановлені критерії емболічного ураження речовини головного мозку при ФП-ТП та виявлених безсимптомних його ураженнях, а

саме, німих інфарктів головного мозку розміром ≥ 15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією. Обґрунтовано застосування аміодарону та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину для покращення довготермінового контролю синусового ритму після кардіоверсії у хворих з персистуючою формою ФП-ТП.

Автором рекомендовано і впроваджено «шкалу ФЕМП» (шкала феномену спонтанного контрастування – EHRAm III-IV, товщина міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см, індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м²) для прогнозування ішемічного інсульту та комбінованої кінцевої точки у хворих з ФП-ТП.

Загалом практичною значимістю відрізняються і результати дисертанта, які переконливо демонструють, що прихильність до антикоагулянтної терапії та вибір стратегії контролю синусового ритму призводять до зниження ризику жорстких кінцевих точок в пацієнтів з ФП-ТП. Валідовані та запропоновані до застосування у хворих з ФП-ТП опитувальники якості життя та визначені предиктори зниженої якості життя.

На останнє – результати дисертаційного дослідження А.О.Бородая є широко представленими протягом останніх років на міжнародних та національних наукових форумах та впроваджені в практику клінічних і наукових закладів України.

Характеристика обсягу та структури дисертації.

Дисертаційна робота А.О.Бородая викладена змістовно, має класичну структуру, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку літератури й додатків. Результати власних досліджень викладені в п'яти розділах. Список використаної літератури складається з 385 джерел. Зміст дисертації достатньо ілюстрований рисунками та таблицями. В цілому, зміст

викладений послідовно, логічно, а оформлення відповідає вимогам Міністерство освіти і науки України.

В анотації в стислому і конкретному вигляді представлені результати дослідження, розкрита його наукова новизна, значимість роботи для практики, надані висновки та практичні рекомендації.

У вступі здобувач розкриває стан проблеми та актуальність розроблення обраної теми, подає загальну характеристику роботи в рекомендованій послідовності: формулює мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження, методи дослідження, його протокол, визначає критерії включення та виключення, розкриває наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, висвітлює впровадження результатів дослідження в практику, свій особистий внесок та апробацію результатів.

В огляді літератури відображені напрямки досліджень, що стосуються проблематики науково-дослідної роботи, описані наявні спірні невирішені питання. У даному розділі відображене розуміння автором теоретичних та практичних питань дослідження, які висвітлені у меті та завданнях дисертаційної роботи.

В наступному розділі «Матеріали та методи дослідження» автор детально описує об'єкт дослідження, що включає в себе характеристику груп пацієнтів, надає вичерпну інформацію щодо використаних клініко-інструментальних методів дослідження, описує статистичні методи обробки отриманих даних.

У наступному третьому розділі представлені результати дослідження присвячені наслідкам кардіоверсії в пацієнтів високого ризику з ФП-ТП неклапанного походження, прогнозуванню ознак тромбоутворення та кардіоверсії пацієнтам високого ризику. Автор послідовно доводить, що безпечність кардіоверсії залежить не від сукупності факторів ризику, а передусім від прихильності до ефективно призначеної антикоагулянтної терапії.

У розділі чотири автор проводить оцінку структурно-функціонального ремоделювання міокарду після кардіоверсії та на основі спостереження визначає предиктори утримання синусового ритму та розвитку постійної форми аритмії в пацієнтів з персистентною формою ФП неклапанного походження. Далі дисертант проводить аналіз антиаритмічної та «апстрим-терапії» та обґрунтовує доцільність їх використання для контролю синусового ритму. Наприкінці проводить аналіз клінічних та інструментальних показників, що можуть впливати на розвиток постійної форми ФП-ТП.

У п'ятому розділі визначені особливості ураження головного мозку в пацієнтів з ФП-ТП за результатами методів нейровізуалізації, проведено аналіз уражень речовини головного мозку в пацієнтів з ФП-ТП та виділено їх особливості ураження в порівнянні з пацієнтами без аритмії, аналізується зв'язок ФП-ТП з німими ураженнями головного мозку та викладаються результати дворічного спостереження з аналізом зв'язку між німими інфарктами головного мозку та жорсткими кінцевими точками.

У розділі шість автор досліджує серцево-судинні події, та їхні предиктори (перш за все для ішемічного інсульту) в пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження, аналізує частоту виникнення комбінованої кінцевої точки, структуру та прихильність до медикаментозної терапії протягом 36,8 місяців спостереження. Здобувач визначає прогностичні чинники серцево-судинних подій та найбільш ефективні засоби їх попередження.

Сьомий розділ присвячений пов'язаній зі здоров'ям оцінці якості життя в пацієнтів з ФП-ТП. Проведено валідацію опитувальників якості життя пов'язаної із здоров'ям та виконано аналіз її предикторів, а саме здійснена валідація опитувальників: "Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life", "Atrial Fibrillation Quality of Life", "Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease" у пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження, проводиться детальний та послідовний аналіз і узагальнення

результатів дослідження, із співставленням з літературними даними, що визначає предиктори, пов'язаної із здоров'ям якості життя.

Висновки та рекомендації відповідають поставленій меті та завданням дослідження, зрозумілі, відображають суть даної дисертаційної роботи.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 36 наукових праць: з них 29 статей, тез наукових доповідей – 6 та 1 патент України на винахід.

Недоліки та зауваження до роботи.

Наведені вище дані дають змогу зробити заключення, що дана дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні та заслуговує позитивної оцінки.

Як автореферат, так і дисертація співпадають за структурою та змістом.

За результатами рецензування необхідно звернути увагу на кілька недоліків:

1. У тексті дисертації подекуди містяться стилістичні помилки, іноді речення побудовані складно, що утруднює сприйняття дисертації.
2. Деякі розділи перевантажені таблицями, які ускладнюють сприйняття матеріалу та які можна б було перенести у додаток.
3. В огляді літератури замість викладення певних загальновідомих даних доцільно було б приділити більше уваги аналізу проблем профілактики серцево-судинних подій, існуючих способів покращення адгіренсу до лікування, місцю «апстрим терапії» та способам покращення якості життя в пацієнтів з ФП-ТП.

Слід підкреслити, що дані зауваження є не принциповими та не зменшують наукового та практичного значення виконаної роботи.

В плані наукової дискусії, хотілось би почути запитання на наступні питання:

1. Чи впливає рівень якості життя на прогноз пацієнтів з ФП-ТП?
2. Якщо пацієнт з епізодом ФП-ТП має високий рівень ЯЖ чи потрібно йому відновлювати СР?
3. В яких, на Вашу думку, випадках можливо не виконувати черезстравохідну ехокардіографію в пацієнтів з ФП-ТП?
4. Яку тактику Ви рекомендуєте в пацієнта з симптомним епізодом ФП та проявами серцевої недостатності, а також тромбом у порожнинах серця при черезстравохідному дослідженні?

Висновок

Дисертаційна робота Бородая Артема Олександровича «Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження» виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України у відділі аритмій серця є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, присвячені вирішенню актуальної наукової проблеми, що стосується оптимізації діагностики, прогнозування та попередження жорстких кінцевих точок (інсульту, серцево-судинної та загальної смертності), а також вимірюванню та прогнозуванню якості життя в хворих з фібриляцією-тріпотінням передсердь. Отже, науково-дослідна робота А.О.Бородая за своєю актуальністю, методичними та методологічними підходами, обсягом проведених досліджень та спостережень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, ступенем їх впровадження та апробації відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор, Бородай Артем Олександрович заслуговує на

