

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», професора **Ташука Віктора Корнійовича** на дисертаційну роботу **Шабільянової Лілії Олександрівни** «Значення показників варіабельності серцевого ритму у хворих з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь», представленій до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 у Державну установу «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми дисертації.

Згідно Європейських рекомендацій з лікування фібриляції передсердь (ФП) [P.Kirchhof et al., 2016] зазначаються наявні 20,9 млн. чоловіків і 12,6 млн. жінок з ФП, оцінки припускають поширеність для ФП 3% у дорослих з більшим розповсюдженням у літніх та пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ), серцевою недостатністю (СН), коронарною хворобою серця, клапанною патологією, ожирінням, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок та з незалежним подвоєнням ризику смертності від усіх причин у жінок і в 1,5 рази збільшенням її у чоловіків. В уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги «Фібриляція передсердь» (Україна, 2016) зазначається за інтервалу 25 рр шестикратне збільшення поширеності ФП та/або тріпотіння передсердь серед міського населення України і її трикратне – в сільській популяції. Аналіз 47 досліджень, що включали 27.266 пацієнтів з ФП [Blum S. et al., 2018], свідчить про зростання частоти захворювання на ФП 7,1 (42 дослідження) для прогресування від пароксизмальної до непароксизмальної ФП порівняно з 18,6 (5 досліджень) для прогресування від тривкої до постійної ФП, а розбіжності вивчаемого стану пов'язані з віком, ГХ, типом

базисної ФП і власне тривалості спостереження. Аналіз [Naydenov S. et al., 2018] при складанні одномірної логістичної регресії визначив фактори ризику, які найбільше впливали на ФП: фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) <40% (відношення шансів (ВШ) 1.951), клапанна патологія (ВШ 1.926), ФВ ЛШ 40-49% (ВШ 1,743), гіпертензія (ВШ 1,653).

Оскільки пароксизмальна ФП є однією з найпоширеніших серцевих аритмій, її трансформація на постійну ФП призведе до високого рівня захворюваності та смертності, а розробка можливостей прогнозування ФП забезпечить раннє виявлення та запобігання подальшого прогресування захворювання – отже дослідження лінійних, частотно-часових та нелінійних методів оцінки мінливості серцевого ритму є надзвичайно актуальним [Ebrahimzadeh E. et al., 2018]. Впроваджуються гіпотези, що аналіз динаміки інтервалів RR може забезпечити прогнозування розвитку інсультів при ФП [Leonarduzzi R. et al., 2018]. Визначене значне раннє післяопераційне зниження варіабельності серцевого ритму (BCP) з поступовим збільшенням у наступні місяці, що характерне для пацієнтів після ефективного хірургічного відновлення синусового ритму [Suwalski G., Suwalski P., 2018].

А отже, дослідження Шабільянової Лілії Олександрівни, присвячене визначенню ролі показників BCP у хворих з пароксизмальною та персистуючою формами ФП, в тому числі залежно наявної гіпертензії, кардіосклерозу на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) та міокардіофіброзу, СН, симпатичних/парасимпатичних спрямувань (адренергічні, вагусні, змішані), в розподілі класів EHRA та залежно ефективності антиаритмічних препаратів (ААП – етацизин, пропафенон, аміодарон) є надзвичайно актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових досліджень

Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України і є фрагментом науково-дослідних тем відділу аритмій серця Національного наукового центру на тему: «Розробити алгоритм відновлення і збереження синусового ритму у хворих фібриляцією-тріпотінням передсердь і артеріальною гіпертензією» (№ держреєстрації 0105U000782), «Розробити алгоритм втручання по відновленню і збереженню синусового ритму у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь на тлі ішемічної хвороби серця» (№ держреєстрації 0107U012489), а здобувач є співвиконавцем даних досліджень.

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

Методологія побудови наукової роботи Л.О.Шабільянової складається з обстеження 167 пацієнтів [113 хворих з пароксизмальною (72% пацієнтів, ФП менше 7-ми діб виникнення) та персистуючою (28%, ФП більше 7-ми діб) формами ФП і 54 – обстежених з контрольних груп (ГХ без ФП, ІХС без ФП, відносно здорові без кардіальної патології)] в розподілі на вивчаємі групи (без вираженого органічного ураження міокарда) відносно частоти розвитку ФП [1 раз/день, тиж, 3міс, 6міс, рік], заявленої ГХ [ГХ«–»ФП«+», ГХ«+»ФП«–», ГХ«+»ФП«–»], кардіосклерозу за ІХС проти міокардіофіброзу, стадійності СН, змін показників розмірів і функції серця [ліве передсердя більше/менше 4 см та діастолічної дисфункції в співвідношенні показників Е/А, що складала максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього (А, см/с) діастолічного наповнення ЛШ], виявлених симпато/парасимпатичних спрямувань [прояви змін симпатичної нервової системи, що розподілені, як адренергічні (20%), вагусні (15%) та змішані (65%)], залежно класів EHRA (I, II, III), відповідно ефектів ААП (етацизин, пропафенон, аміодарон). Чітко визначені критерії включення/виключення в дослідження. Використано

тривалий період спостереження (2 роки). Аналіз ВСР проведено на синусовому ритмі в умовах виконання дисертантом і інших методів з метою подальшого зіставлення – загальноклінічного обстеження, трансторакальної ехокардіографії, холтерівського моніторування ЕКГ. Статистичний аналіз включав дослідження середніх і стандартного відхилення середнього, дисперсійного однофакторного Fisher's аналізу.

А отже завдяки такому методологічному підходу дисертанта отримані висновки є аргументованими, логічними, об'єктивізованими власними дослідженнями, що повністю реалізують мету і завдання.

Наукова новизна результатів дослідження.

Представлені результати дослідження дозволяють визначити рівень наукової новизни, що пов'язаний з дослідженням пацієнтів з ФП без вираженого органічного ураження міокарда в умовах синусового ритму з використанням метода ВСР в розподілі підгруп пароксизмальної і персистуючої ФП, їх частоти, класів EHRA, за наявних ГХ, ІХС/кардіосклерозу, міокардіофіброзу, СН, з оцінкою розмірів і функції серця, залежно змін ВСР за її симпато/парасимпатичних спрямувань, ефектів антиаритмічної терапії з прогнозуванням перебігу ФП по результатам тривалого (2-х річного) спостереження. Вивчення часових та спектральних показників (тривалість інтервалів і різниця тривалості сусідніх інтервалів, графічних методів оцінки гістограм і спектрального аналізу з оцінкою симпатовагального індексу) відбувалось в класичних (Рекомендації ESC`1996) п'ятихвилинних і 24-годинних реєстраціях при ХМ-ЕКГ (на відміну від 10 с, три по 10 с, 30 с, 120 с, що пропонується до використання іншими авторами [Loretto Munoz M. et al., 2015] або в РКД MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [O'Neal W.T. et al., 2016]. Л.О.Шабільянова зазначає зниження спектральних показників ВСР у пацієнтів з розвитком подальшої постійної форми ФП.

Такий підхід дозволив автору визначити новітній науковий підхід до ФП без вираженої структурної патології серця, за акцептувати зміни ВСР в даної категорії хворих за зниження показників ВСР, довести прямий зв'язок дилатації лівого передсердя і діастолічної дисфункції ЛШ в умовах адренергічної відповіді ВСР або тяжкості симптомів EHRA за зниження часових показників ВСР, натомість за діастолічної дисфункції ЛШ відбувається зниження часових і спектральних показників ВСР. Автор доводить ефективність ААП залежно розподілу ВСР – за адренергічного типу ФП це переважно пропafenон і амiodарон, вагусного типу – етацизин і амiodарон з оцінкою змін показника SDNN (прогнозатора подій) і позитивним його приростом за етацизину (+7,5%) і зменшенням за пропafenону (-14,8%) за вагусного типу пароксизмів ФП. Натомість при адренергічному типу і використаному пропafenоні SDNN збільшився (12,5%), як і на амiodароні (7,3%).

Практичне значення результатів дослідження.

Автор пропонує критерії розвитку постійної форми ФП, визначення розподілу ефективних ААП (етацизин, пропafenон, амiodарон) залежно змін ВСР та клінічних проявів – симпато/парасимпатичних спрямувань в розподілі часових та спектральних показників ВСР, залежно частоти розвитку епізодів ФП, класів EHRA, клінічних проявів – ГХ, ІХС і кардіосклерозу, міокардіофіброзу, проявів СН, змін показників розмірів і функції серця,

Структура дисертації.

Дисертація Шабільянової Лілії Олександрівни «Значення показників варіабельності серцевого ритму у хворих з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь» побудована згідно вимог ДАК і розпочинається в класичній схемі з анотації, вступу, в яких

представлені актуальність дослідження, наведений зв'язок роботи з науковими програмами і темами, представлені мета і завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, наукова новизна і практична значущість отриманих власних даних, впровадження результатів роботи, особистий внесок дисертанта, дані про апробацію результатів власної роботи, публікації, основний зміст роботи, висновки, практичні рекомендації, публікації автора.

Власне робота складається за традиційною схемою з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (нараховує 168 джерел, з яких 82 кирилицею). Дослідження представлено на 152 сторінках (147 – основний текст) комп'ютерного тексту, робота ілюстрована 36 таблицями і 30 рисунками. Оформлення та структура дисертації повністю відповідають вимогам ДАК України.

У **вступі** автор визначає актуальність присвяченого напрямку реалізації мети дослідження ВСР залежно пароксизмальної або персистуючої форми ФП за ГХ, ІХС, міокардіофіброзу без вираженого органічного ураження міокарда для прогнозу перебігу аритмії, об'єктивізації ААП, прогнозування їх ефектів залежно стану симпато/парасимпатичних нашарувань розподілу часових та спектральних показників ВСР, прогнозування можливості профілактики постійної форми ФП.

В **розділі «огляд літератури»** автор оцінює поширеність ФП, актуальність цієї проблеми в Україні, патогенез, електрофізіологічні властивості та механічні дисфункції, розвиток електричного ремоделювання, класифікацію і типи ФП, за оцінки ролі вегетативної нервової системи (ВНС) в патогенезі ФП, з дослідженням симпато/парасимпатичних впливів на хроно-, інотропну дії, визначення ролі нейромедіаторів, співвідношення α -/ β -рецепторів міоцитів, дослідження ВСР в її статистичних (часових) методах

аналізу, побудові динамічних рядів кардіоінтервалів, їх аналізу, дослідження геометричних методів аналізу ВСР, діапазонів спектральної потужності за оцінки ритму, залежність змін у хворих на ФП, в тому числі у розподілі типів ВНС та впливу ААП за цієї залежності з оцінкою ролі етацизину, пропафенону, аміодарону.

В розділі «матеріали та методи дослідження» представлені результати обстеження 167 хворих, з яких 113 – з ФП і 54 – з групи контролю (ГХ без ФП, ІХС без ФП, відносно здорові без кардіальної патології)] залежно груп розподілу частоти виникнення ФП (1 раз/день, тиж, 3міс, 6міс, рік), ГХ (з/без ФП), ІХС/кардіосклерозу і міокардіофіброзу, проявів СН, оцінки розмірів та функції серця, симпато/парасимпатичних спрямувань – адренергічні/вагусні/змішані, класів EHRA, ефектів ААП (етацизин, пропафенон, аміодарон) за тривалого спостереження (2 рр). Аналіз ВСР проведено за синусового ритму з використанням загальноклінічного обстеження, ехокардіографії, холтерівського моніторування ЕКГ, статистичного аналізу, що ретельно описано в данному розділі.

Розділ 3 присвячений оцінці особливостей ВСР у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою формами ФП, представлено зіставлення показників ВСР у хворих на ФП залежно від її форми (пароксизмальна або персистуюча) проти групи контролю – відносно здорових без кардіальної патології, в подальшому розподілі симпато/вагусного впливів, а отже ролі ВСР в антиаритмічному захисті передсердь, також запропонована діагностика адренергічного і вагусного типів пароксизмів ФП з оцінкою змін ВСР в пацієнтів з ФП залежно від типу пароксизмів зі зниженням часових [SDNN і SDNNi (послаблення вегетативної регуляції серцево-судинної системи), SDANN, pNN50% (послаблення парасимпатичної активності)] і спектральних (TP, VLF, LF, HF) і порушенням вегетативного балансу (LF/HF) за адренергічного і змішаного типів, як і в пацієнтів зі щоденними

пароксизмами та епізодом ФП раз на тиждень. При вагусному типі ФП спектральні показники ВСР (TP, VLF, LF, HF) нижчі проти здорових осіб. А у хворих з переходом в постійну форму ФП нижчі вихідні спектральні показники ВСР (TP (потужність у діапазоні від 0,003 до 0,40 Гц, відображає сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм), VLF (дуже низькочастотні коливання в діапазоні 0,003-0,04 Гц) і LF (низькочастотні коливання 0,04-0,15 Гц) з тенденцією до зниження спектральних показників ВСР (SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, pNN50%) і переважанням симпатичних впливів на серцевий ритм (вегетативний баланс LF/HF).

Розділ 4 присвячений визначенню впливів ГХ, ІХС/кардіосклерозу, міокардіофіброзу, СН на ВСР у пацієнтів з/без ФП (відомим літературним фактом є ризик смерті у хворих зі зниженою ВСР і інфарктом міокарда). При ІХС відбувається зменшення активності парасимпатичної ланки регуляції (автономності керування) зі збільшенням впливу симпатичної складової, а за ІХС і ФП зменшувалися часові (SDNN, SDANN, SDNNi, pNN50%), спектральні (LF, HF) показники, зсув вегетативного балансу до симпатикотонії (показник LF/HF) порівняно з контролем. В представленій роботі визначені зміни показників ВСР залежно від стадії СН, з їх зниженням по мірі наростання тяжкості і особливо в порівнянні з контролем. Зменшення ВСР реєструвалось і за ГХ, особливо при ФП, автор доводить, що за ФП на фоні ГХ прогноз основного захворювання погіршується.

Розділ 5 присвячений об'єктивізації змін показників ехокардіографії в пацієнтів з ФП залежно типу пароксизмів, зі зменшенням розміру лівого передсердя за вагусного типу, за адренергічного типу пароксизмів ФП наростала діастолічна дисфункція ЛШ (показник $E/A < 1$), доведено за збільшення лівого передсердя зменшення часових показників ВСР (SDNN, SDANN, SDNNi), несприятливий зсув спектральних показників ВСР (VLF, LF, HF) і порушення вегетативного балансу (LF/HF), як і за діастолічної дисфункції ЛШ зі зниженням парасимпатичної активності (RMSSD і

pNN50%). Отже пароксизми ФП адренергічного типу обумовлюють дилатацію ЛП та діастолічну дисфункцію. Відмінності в показниках BCP в пацієнтів з пароксизмальною або персистуючою ФП залежно від симптоматики EHRA порівняно з контрольною групою свідчили про погіршення часових показників (SDNN, SDANN) за ФП, відбувалось погіршення спектральних показників BCP (VLF, LF, HF).

Розділ 6 присвячений обґрунтуванню застосування ААП у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою формами ФП з оцінкою ефективності ААП у хворих з вагусним та адренергічним типами пароксизмів, аміодарон і пропафенон (9 міс) довше утримували синусовий ритм, на відміну від етацизину (3 міс), за адренергічного типу у найгіршому відсотку зберігали синусовий ритм впродовж року (16,7%), відсоток був найбільшим, якщо хворий вживав аміодарон (87,5%) і пропафенон (72,7%). Отже при адренергічному типі пароксизмів ФП ефективні пропафенон і аміодарон, при вагусному типі перевага етацизину (зріс через рік на 7,5%) Оцінка утримання ритму залежно від SDNN свідчила про найкращий ефект етацизину (≥ 6 міс), аміодарону (≥ 5 міс), найменший за пропафенону (синусовий ритм ≤ 2 міс).

Розділ «аналіз і узагальнення результатів дослідження» є підсумовуючим, з посиланнями на данні літератури, таким, що обґрунтовує побудову наступних висновків, повністю відображає суть роботи, зауважень не має, є цікавим і поєднуючим.

«Висновки» підсумовують проведене дослідження, є ґрунтовними і об'єктивними, представлені за дослідження власних результатів автора, «практичні рекомендації», в свою чергу, є конкретними, ефективними для впровадження в практику за визначення несприятливих проявів BCP – SDNN<128 мс, SDANN<116 мс, SDNNi<54 мс, LF/HF<2,3 у.о., спектральних показників BCP TP<1800 мс², VLF<1020 мс², LF<400 мс², а для адренергічної форми ФП для утримання синусового ритму доцільно призначати аміодарон

пропафенон.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації надруковано 9 наукових робіт, з них 4 статей – у наукових фахових виданнях, що рекомендовані МОН України, 1 стаття – в іноземному виданні, 4 публікацій у матеріалах конгресів та наукових форумів.

Зміст автореферату повністю відповідає змісту розділів дисертації, повноцінно відображає основні результати проведених досліджень та їх висновки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

За аналізу дисертаційної роботи Шабільянової Лілії Олександрівни визначені окремі стилістичні і граматичні помилки, що не заважають позитивно оцінювати зміст роботи і не несуть в собі принципових недоліків.

За ознайомлення з дисертаційною роботою пропонуються наступні питання до дисертанта для наукової дискусії:

1. Яке ставлення автора, згідно результатів власного дослідження, до аналізу ВСР в ультракоротких інтервалах (10 с, три інтервали по 10 с, 30 с і 120 с) на кшталт РКД MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), в тому числі для основних окремих показників ВСР ?
2. Що, на Ваш погляд, є домінантним в прогнозі ефекту дії ААП (в тому числі за використання різних препаратів – етацизин, пропафенон, аміодарон): а) вплив діагнозу (ГХ, ІХС/кардіосклероз і міокардіофіброз, проявів СН), б) зміни розмірів та функції серця (ліве передсердя/діастолічна дисфункція), в) частота виникнення ФП (1 раз на день, тиж, 3міс, 6міс, рік) або її клінічного забарвлення згідно

розподілу класів EHRA), г) співвідношення симпато/парасимпатичних спрямувань (адренергічні/вагусні/змішані)?

3. Які пікові 5-хв ділянки аналізували при 24-х годинному ХМ ЕКГ, зіставлення в динаміці, використання навантажень?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційної роботи Шабільянової Лілії Олександрівни слід використовувати в практичній роботі кардіологічних відділень, в обласних кардіологічних диспансерах/центрах, в практиці лікарів-кардіологів.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Шабільянової Лілії Олександрівни «Значення показників варіабельності серцевого ритму у хворих з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь» є завершеним науковим дослідженням за спеціальності 14.01.11 – кардіологія, з новими науково-методично і практично обґрунтованими результатами, що вирішують конкретну наукову задачу – оптимізацію діагностики і лікування хворих з пароксизмальною та персистуючою формами ФП простим ефективним неінвазивним методом за аналізу ВСР, суттєвою об'єктивізацією ефектів ААП залежно клінічних нашарувань в розподілі діагнозів, частоти виникнення і клінічного забарвлення ФП згідно класів EHRA, розмірів порожнин і проявів діастолічної дисфункції, симпато/парасимпатичних спрямувань тощо. Отже, за актуальністю, методологією, науковим і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, достовірністю і повнотою викладу в друкованих працях дисертація Шабільянової Лілії Олександрівни є такою,

що повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 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 кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Заслужений лікар України, д.мед.н., професор



В.К. Ташук

Підпис д.мед.н., професора В.К. Ташука підтверджую.
Начальник відділу кадрів ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»



Л.В. Постнікова