

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Князькової Ірини Іванівни на дисертаційну роботу Узуна Дмитра Юрійовича за темою: «Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування постімплантаційної фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 Харківського національного медичного університету на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальностями 14.01.11 - «Кардіологія».

### **Актуальність теми**

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про збільшення тривалості життя населення розвинених країн, і, як наслідок, збільшення кількості літніх людей з різним спектром соматичних захворювань. Передбачається, що найближчими роками увага практичної охорони здоров'я до 75% буде сконцентрована на веденні пацієнтів геріатричного віку. Впродовж багатьох років ішемічна хвороба серця (ІХС) є головною причиною смертності населення економічно розвинених країн, включаючи людей у віці 65 років і старше. Клінічні дані свідчать, що смертність при хронічній ІХС порівнянна із смертністю пацієнтів після гострого інфаркту міокарда. Істотно, що лише 40-50% хворих знає про наявність у них стабільної стенокардії, тоді як в 50-60% випадків хвороба залишається нерозпізнаною.

Порушення ритму і провідності серця в загальній структурі серцевої патології займають 4 місце, причому 25% складають брадиаритмії, обумовлені в основному атріовентрикулярною блокадою і синдромом слабкості синусового вузла. Встановлено, що у 64-87% хворих, що потребують імплантації електрокардіостимулятора (ЕКС), причиною порушень провідності є ІХС. Постійна ЕКС дозволяє швидко поліпшити якість і збільшити тривалість життя цих хворих. В експерименті доведено, що фібриляція передсердь (ФП) може подовжувати час відновлення синусового вузла і бути самостійною причиною розвитку синдрому слабкості синусового вузла. Імплантація таким хворим ЕКС гарантовано усуває брадикардію, але пароксизми ФП залишаються.

Відомо, що поява ФП збільшує ризик серцево-судинної захворюваності і смертності. За даними Фремінгемського дослідження ФП у осіб старше 60 років зустрічається у 6-8%, а старше 70-79 років - більш ніж у 11% людей. Показано, що ФП в 30% випадків асоціюється з ІХС; в більшості випадків ФП сприяє прогресуванню клініки серцевої недостатності. Встановлено, що смертність серед пацієнтів з ФП приблизно в 2 рази вище, ніж у хворих з синусовим ритмом і пов'язана зі ступенем тяжкості основного захворювання серця.

ФП призводить до аномалій внутрішньосерцевого кровотоку, ендокарду і складових крові, що веде до протромботичного стану. Показано, що ФП асоціюється з п'ятикратним збільшенням ризику ішемічного інсульту і зустрічається у 40% пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою. ФП зазвичай проявляється серцебиттям, задишкою, болем в грудях і втомою, але в ряді випадків вона може бути безсимптомною. Недавні дослідження були сфокусовані на встановленні частоти коротких безсимптомних епізодів ФП, які виявляються у пацієнтів з постійними ЕКС, і часто не діагностуються звичайними методами (наприклад, електрокардіограмою, добовий моніторинг ЕКГ). Особливо слід відмітити, що у таких пацієнтів показаний підвищений ризик мозкового інсульту.

Тема дисертаційного дослідження Узуна Д.Ю., завдяки спрямованості на вивчення основних патофізіологічних механізмів розвитку післяімплантаційної ФП при ІХС в осіб старших вікових груп, предикторів несприятливого прогнозу розвитку ФП та визначення лікувальних стратегій, є актуальною.

#### **Особистий внесок здобувача у виконання роботи**

Автор самостійно розробив мету та завдання дослідження, безпосередньо брав участь в оперативних втручаннях з імплантації ЕКС провів збір, аналіз, статистичну обробку та узагальнення даних, сформулював висновки та практичні рекомендації, що підтверджується матеріалами дисертації та публікацій по темі дисертації.

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність**

Дизайн дослідження передбачав вивчення проблеми на декількох рівнях складності, починаючи з дослідження змін серцево-судинної системи у хворих на ІХС з імплантованим двокамерним ЕКС старших вікових груп; аналізу запальних, в'язкісних, коагуляційно-агрегаційних, оксидативних, метаболічних, ендотеліальних чинників, оцінки результатів багатофакторного аналізу, а також ретроспективному аналізу ефективності коротко- та довгострокової лікувальних стратегій у хворих на ІХС старших вікових груп з післяімплантаційною ФП. Така методологічна побудова дисертації дозволила поглибити представлення про патофізіологічні механізми розвитку післяімплантаційною ФП у пацієнтів з ІХС старших вікових груп.

Динамічне довготривале спостереження за хворими дозволило здобувачеві розробити об'єктивні критерії несприятливого прогнозу хворих різних клінічних груп з імплантованим двокамерним ЕКС й оптимізувати медикаментозну терапію, спрямовану на зменшення частоти і тривалості пароксизмів ФП, корекцію клінічного статусу, а також запобігання розвитку хронічної серцевої недостатності.

Обсяг досліджень і кількість обстежених хворих достатній для проведення достовірного аналізу отриманих даних і його узагальнення. У роботі застосовані сучасні методи статистичної обробки результатів досліджень (методи порівняння Стюдента та його непараметричні аналоги, кореляційний, регресійний, дисперсійний (ANOVA), факторний аналізи), на підставі яких автор обґрунтував цілий ряд положень, висновків і практичних рекомендацій. В цілому, використані в дисертаційній роботі методи дослідження адекватні до поставлених завдань. Наукові положення, що винесені автором на захист, ґрунтуються на результатах дослідження і аргументовані, висновки і практичні рекомендації послідовно відображають сформульовані завдання. Представлено аналіз отриманих автором результатів з даними вітчизняної і закордонної літератури. Опубліковані по темі дисертації роботи цілком відображають матеріал, приведений у розділах дисертації.

У роботі представлені дані про апробації дисертації на наукових з'їздах і конференціях, впровадження в практику установ охорони здоров'я.

Усе це підтверджує вірогідність положень, висновків і практичних рекомендацій, що впливають з дослідження.

#### **Наукова новизна отриманих результатів**

У представленій роботі проведено ретроспективне дослідження, що дозволяє оцінити клінічні результати, показники структурно-функціональних змін серця, особливості ектопічної активності серця згідно добовому моніторингу ЕКГ після імплантації двокамерного ЕКС залежно від розвитку ФП у хворих на ІХС старших вікових груп. Встановлено особливості клінічної картини, ремоделювання серця, скорочувальної здатності міокарда, добової ектопічної активності серця; виділені основні патологічні фактори розвитку і прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп.

Вперше був проведений комплексний аналіз маркерів системного запалення, параметрів коагуляції-агрегації, показників перекісного окислення ліпідів, змін ендотеліальної функції судин, ліпідних метаболічних чинників, амінотермінального фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду [NT-proBNP] та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп. Встановлено достовірні зв'язки між протромбогенним станом крові (гіперагрегацією та гіперадгезією тромбоцитів, а також гіперфібриногенемією) і структурно-геометричними показниками серця; наявність ознак патологічного ремоделювання міокарда, як за даними ультразвукового дослідження, так і біохімічних показників (NT-proBNP, тканинного інгібітору металопротеїнази-1, матриксної металопротеїнази-1) у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп.

Уперше встановлено, що фосфатидилхолін й кверцетин в ліпосомальній формі в складі комплексної 10-денної терапії хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп, підвищує ефективність лікування, поліпшуючи клінічний стан, зменшуючи частоту й тривалість нападів ФП, позитивно впливає на морфо-функціональні параметри серця і стан вегетативної регуляції серцевого ритму. Відмічено, що таке лікування приводило до зменшення активності прозапальних цитокінів (інтерлейкін [ІЛ]-6, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  [ФНО- $\alpha$ ]), сироваткових рівнів NT-proBNP, відновлення процесів перекісного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, зменшення синдромів гіперв'язкості та гіперадгезії-гіперагрегації формених елементів крові, метаболічних ліпідних розладів, а також коригуючого впливу на ендотеліальну функцію судин.

Уперше при тривалому спостереженні деталізовані багаторівневі терапевтичні ефекти ліпосомальних форм фосфатидилхоліну й кверцетину у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп, що супроводжуються поліпшенням клініко-патогенетичних характеристик ремоделювання лівого шлуночка, скороченням частоти і тривалості парсизмів ФП та інших аритмій, пригніченням ознак системного запалення, маркерів тромбогенності крові, сироваткових рівнів NT-proBNP, сприяє більш активному гальмуванню синтезу основної речовини сполучної тканини і активації її деградації, а також покращанням якості життя у цієї категорії хворих.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дане дисертаційне дослідження є фрагментом наукової роботи Донецького національного медичного університету «Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології» (№ держреєстрації 0108U009884) та Інституту невідкладної та відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України «Обґрунтувати хірургічні підходи в лікуванні фібриляції передсердь методом катетерної абляції» (№ держреєстрації 0114U002628).

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертації опубліковано 10 статей: 7 статей у фахових виданнях України та 3 - у зарубіжних виданнях, 8 тез доповідей вітчизняних науково-практичних конференцій.

Розроблені автором теоретичні положення є підставою для **практичного застосування** результатів дослідження.

Науково-практична цінність дисертації полягає в тому, що автором визначені параметри комплексної оцінки стану пацієнтів з ІХС та післяімплантаційною ФП старших вікових груп, моніторинг яких забезпечує більш адекватне прогнозування подальшого перебігу, зокрема, появи нападів ФП, можливості розвитку або прогресування хронічної се-

рцевої недостатності, а також визначення тактики лікування з виділенням груп пацієнтів, що потребують більш ретельного моніторингу показників гемодинаміки, корекції режиму реабілітації й активної медикаментозної терапії.

Запропоновано алгоритм застосування ліпосомальних форм фосфатидилхоліну й кверцетину у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп.

В процесі динамічного спостереження визначення показників центральної гемодинаміки, ремоделювання міокарда, вмісту у крові ІЛ-6, ІЛ-10, ФНО- $\alpha$ , сироваткових рівнів NT-proBNP, тканинного інгібітору металопротеїназ-1, матриксної металопротеїнази-1, параметрів ендотеліальної функції судин, ступеня коагуляції і агрегації формених елементів крові у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп дозволяє проводити диференційоване лікування й оцінку ефективності проведеної терапії.

Основні результати проведеного Узуном Д.Ю. дослідження впроваджено в практику роботи кардіологічного та терапевтичного відділень та поліклінічної ланки охорони здоров'я лікувальних закладів Донецької області (КЛПУ «Міський онкологічний диспансер МОЗ України», м. Краматорськ), КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Краматорськ», КМУ «Міська лікарня № 2 м. Краматорськ»), Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Донецького національного медичного університету.

#### **Оцінка змісту дисертації.**

Дана дисертаційна робота є рукописом, побудованим згідно вимог Державного стандарту, обсягом 165 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями та 42 рисунками. Дисертація складається зі вступу, розділів огляду літератури, характеристики контингентів обстежених та методів дослідження, п'ятих розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список літератури складається із 235 використаних джерел, з них 109 кирилицею та 126 латиницею.

Вступ є структурованим згідно чинних вимог, конкретно сформульовані актуальність, мета і завдання дослідження, об'єкт та предмет наукового пошуку, наукова новизна та практична значущість і інші підрозділи вступу. Зауваження до вступу відсутні.

Огляд літератури представляє сучасні погляди на проблеми, що вивчає дисертант, а саме: визначенні ролі фібриляції передсердь при ішемічній хворобі серця у пацієнтів старших вікових груп та причини її появи, патофізіологічні основи фібриляції передсердь, а також в асоціації з постійною електрокардіостимуляцією, особливостей її лікування та профілактики. У фокусі уваги, також знаходяться питання лікувальних стратегій післяім-

плантаційної фібриляції передсердь в указаній когорті пацієнтів.

Другий розділ висвітлює дизайн роботи, характеризує групи обстежених та методи дослідження. Згідно наведеної інформації, на першому етапі дослідження проводилось вивчення вікових тенденцій структурно-функціонального стану серця та характеристик ритму серця у хворих на ішемічну хворобу серця у віці 66-80 років з імплантованим двокамерним ЕКС, а на другому етапі – детальне обстеження пацієнтів згідно протоколу роботи з документованою післяімплантаційною ФП на фоні лікування протягом року. Слід відмітити складний дизайн, та невелику чисельність окремих груп та екзаменаційної вибірки, що ймовірно, є взаємозв'язаними речами.

Третій розділ, в основному, присвячений аналізу особливостей структурно-функціональних змін серця, характеристик електрокардіограми, параметрів добового моніторингу електрокардіограми та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС старших вікових груп з післяімплантаційною ФП. Варто відмітити, що висновки про вікові особливості були зроблені на підставі порівняння вікових підгруп у «поперечному» дизайні, що дещо знижує цінність зроблених висновків, оскільки виявлені між віковими підгрупами відмінності могли бути пов'язані не тільки із віком, а й з іншими причинами. Тим не менше, таке зіставлення, очевидно обумовлене ретроградним проведенням імпульсу та морфо-функціональними змінами серця, може претендувати на певну наукову новизну. Автору вдалося встановити чинники, що впливають на стан розвитку діастолічної і систолічної дисфункції лівого шлуночка та характерну етапність формування хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС старших вікових груп з післяімплантаційною ФП.

В розділ ІV вивчено особливості зміни прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ФНО- $\alpha$ ), в'язкісних, коагуляційно-агрегаційних показників, стану перекисних процесів, ліпідного спектру крові, ендотеліальних чинників (сироваткових рівнів ендотеліну-1 [ЕТ-1], тромбоксану-А2 [ТхА2], простагліну [PGI2], циклічного гуанозинмонофосфату [цГМФ], нітритів), маркерів ремоделювання міокарда та сироваткових рівнів NT-proBNP у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових категорій.

Показано, що у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових категорій спостерігається активація системної запальної реакції, наявність лабораторних ознак гіперкоагуляції та активація перекисних процесів на тлі пригнічення антиоксидантного захисту. Автору вдалося встановити достовірний вплив стану гіперагрегації тромбоцитів на розміри лівих відділів серця й правого передсердя, гіперадгезії тромбоцитів на розміри лівого передсердя (ЛП), а також гіперфібриногенемії на розміри ЛП, поряд з біохімічними показниками, що свідчать про патологічне ремоделювання міокарда (сироваткових рівнів NT-proBNP, тканинного інгібітору металопротеїнази-1, матриксної металопротеїнази-1) у

хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп.

Розділ У присвячений аналізу динаміки структурно-функціонального стану серця на фоні комплексної терапії з фосфатидилхоліну й кверцетину в ліпосомальній формі в десятиденну стандартну лікувальну програму у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп. За даними клініко-інструментальних показників автором встановлено зменшення частоти й тривалості нападів ФП, ектопічної активності міокарда, клінічних ознак, тиску крові в легеневій артерії, позитивний впливає на стан вегетативної регуляції серцевого ритму та структурно-функціональні показники серця.

У шостому розділі представлені результати дослідження оцінки терапевтичної ефективності додаткового призначення фосфатидилхоліну й кверцетину в ліпосомальній формі в 10-денну стандартну лікувальну програму у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових груп. Показано, що досліджені препарати сприяють зниженню активності системного запалення за рахунок пригнічення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ФНО $\alpha$ ), зменшенню сироваткових рівнів NT-proBNP, відновленню процесів перекісного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, зменшенню синдромів гіперв'язкості та гіперадгезії-гіперагрегації формених елементів крові, метаболічних ліпідних розладів, а також дисбалансу вазоконстрикторів (ET1 і TxA2) та вазодилаторів (PGI2, NO $_2$ , цГМФ).

У сьомому розділі представлені результати проспективного дослідження оцінки терапевтичної програми з додаванням ліпосомальних форм фосфатидилхоліну й кверцетину у хворих на ІХС з післяімплантаційною ФП старших вікових категорій. Встановлено, що у представлений когорті хворих додаткове призначення до базисної терапії ліпосомальних форм фосфатидилхоліну й кверцетину позитивно впливає на клінічний статус, додатково блокує процеси патологічного ремоделювання серця за даними ультразвукового дослідження та біохімічних показників (вмісту в крові NT-proBNP, тканинного інгібітору металопротеїнази-1, матриксної металопротеїнази-1), знижує частоту і тривалість пароксизмів ФП, імовірність розвитку надшлуночкових і шлуночкових аритмій. Крім того, встановлено зменшення сироваткових рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ФНО- $\alpha$ ), позитивний вплив на процеси перекісного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту (динаміку дієнових кон'югатів,  $\alpha$ -токоферолу), показники ендотеліальної функції судин (вмісту в крові ET-1 і TxA2, PGI2, цГМФ, нітритів), зменшення синдромів гіперв'язкості та гіперадгезії-гіперагрегації формених елементів крові (еритроцитів, тромбоцитів), метаболічних ліпідних розладів.

Багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао продемонстрував високодостовірний вплив характеру медикаментозного лікування на показники якості життя за шкалою SF-36.

Аналіз і узагальнення отриманих результатів розміщені на 15 сторінках тексту.

Висновки відповідають поставленим завданням, виглядають добре обгрунтованими і супроводжуються доволі конкретними практичними рекомендаціями, які можуть бути впроваджені у реальну клінічну практику.

Автореферат даної дисертації є повністю відповідним до її змісту.

Вважаю, що дане дисертаційне дослідження має крім наукового медичного відчутне соціальне значення, оскільки розглядає питання оптимізації діагностики та лікувальних підходів післяімплантаційної фібриляції передсердь у хворих старших вікових груп на ішемічну хворобу серця і тактики ведення пацієнтів з цією патологією.

При розгляді дисертаційної роботи виникли наступні зауваження:

### **ЗАУВАЖЕННЯ**

1. У дисертації припущено деякі стилістичні та граматичні помилки. Наприклад, «постімплантаційної» замість «післяімплантаційної» та ін.

2. При застосуванні скорочень слід використовувати загальноприйняті форми, наприклад, замість скорочення в назві показників, що вимірювались на англійській мові «IL6», «IL10», «TNF $\alpha$ », «туморнекротичного фактора  $\alpha$ », «GMP» - загальноприйняті в українській літературі - «ІЛ6», «ІЛ10», «ФНП $\alpha$ », «цГМФ», автор використовує такі терміни, як «гіпероксидація», «простациклінемія», «цитокінемія» та ін.

В порядку дискусії хотілося б почути відповідь на такі **питання**:

1. Які показники найбільш вагомі у пацієнтів з ІХС старших вікових груп після імплантації двокамерного ЕКС для визначення лікувальної стратегії?

2. Частота летальності у хворих на ІХС старших вікових груп після імплантації двокамерного ЕКС? Частота і принцип призначення антикоагулянтів в указаній когорті пацієнтів? Чим Ви пояснюєте летальність внаслідок тромбоемболії легеневої артерії в досліджених групах хворих,

Виявлені недоліки не мають принципового характеру і представлена дисертація Узуна Дмитра Юрійовича має певну цінність як для медичної науки, так і практики охорони здоров'я.

### **ВИСНОВОК:**

Дисертація Узуна Дмитра Юрійовича «Клініко-патогенетичне обгрунтування оптимізації лікування постімплантаційної фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця» є такою, що містить нові наукові результати, що вирішують нагальну проблему кардіології: на підставі комплексу клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень оцінено стан серцево-судинної системи у хворих з ішемічною хворобою серця, доведено патофізіологічну й прогностичну роль маркерів системного запалення, парамет-



рів коагуляції-агрегації, гіпероксидації, ендотеліальної функції судин, ліпідних метаболічних чинників, попередника мозкового натрійуретичного пептиду та маркерів ремоделювання міокарда у виникненні й підтримці пароксизмальної форми фібриляції передсердь та її ускладнень, оцінено їх динаміку на тлі використання двох терапевтичних режимів (стандартного загальноновизнаного медикаментозного та з додаванням ліпосомальних форм фосфатидилхоліну й кверцетину), оцінено безпосередні та віддалені результати, частоту припинення пароксизмальної активності, річну виживаність і якість життя хворих старших вікових категорій з постімплантаційною фібриляцією передсердь.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та № 656 від 19.08.2015 р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - «Кардіологія», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

В.о. зав. кафедри клінічної фармакології  
та внутрішньої медицини  
Харківського національного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор



ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХІТМУ  
Факультет медичний  
МЕДИЧНИЙ ВІДДІЛ  
БАЛАБАЙЧЕНКО Г.М.

І.І. Князькова