

## ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертацію Горячого Олексія Володимировича «Патогенетичне обґрунтування та розробка технології катетерного лікування фібриляції передсердь в залежності від структурно-функціонального та електрофізіологічного ремоделювання лівого передсердя», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**1. Актуальність теми дисертації.** Фібриляція передсердь належить до найпоширеніших тахіаритмій у пацієнтів з серцево-судинною патологією і ймовірність її виникнення збільшується з віком пацієнта. Особливість миготливої аритмії полягає в тому, що вона як правило невчасно діагностується. Тривала персистенція фібриляції викликає хронізацію процесу, що врешті решт стає підґрунтям для появи загрозливих для життя функціональних розладів. У цьому випадку, враховуючи вік пацієнта та присутність супутніх захворювань, наслідки можуть бути фатальними. Серед таких – гострі порушення гемоциркуляції та тромбоз судин головного мозку.

Постійні наукові дослідження причин та механізмів появи цілого комплексу ектопічних вогнищ в міокарді передсердь показують велику кількість ймовірних факторів їх активації. Серед таких важливе місце займає порушення електричної стабільності кардіоміоцитів провідної системи за одночасного атеросклерозу, артеріальної гіпертензії. У сукупності все це викликає розвиток метаболічного дисбалансу, дистрофічних змін, надмірне розростання фіброзної тканини, функціональне та структурне ремоделювання міокарда. У патогенезі останнього важливу роль виконують біологічно активні речовини, які беруть участь в реалізації запальної реакції. Це дає підставу для пошуків взаємозв'язку між зміною їхнього вмісту в крові та розвитком тахіаритмій, зокрема фібриляції передсердь в контексті пошуку діагностично-прогностичних маркерів і не лише в період маніфестації, але й за відсутності, в тому ж числі на тлі медикаментозної терапії та іншого роду лікувальних впливів. Відомо, що застосування антиаритмічних препаратів з метою медикаментозної кардіоверсії іноді є неефективним, особливо за умов

хронічного перебігу фібриляції передсердь. А резистентні до антиаритмічних засобів варіанти фібриляції передсердь вимагають застосування більш радикальних способів відновлення серцевого ритму, зокрема проведення електричної кардіоверсії – катетерної радіочастотної абляції. Ефективність наявних методів електричної кардіоверсії також не є абсолютною. Це підтверджується різними ускладненнями, частота яких є найвищою саме при фібриляції передсердь, в тому ж числі в пацієнтів з органічними ураженнями серця та судин. З огляду на сказане є зрозумілим інтерес автора наукового дослідження до вдосконалення існуючих методів лікування та пошуку інформативних лабораторних маркерів для об'єктивізації оцінки стану хворого та прогнозу. Саме ці питання залишаються невивченими і відсутність наукових даних, які б давали відповідь на поставлені дисертантом питання, дозволяють визнати обрану для дослідження тему не лише актуальною, але й перспективною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом двох НДР державного підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України на тему «Розробити систему медико-психологічної експертизи та медико-психологічної реабілітації при надзвичайних ситуаціях та аваріях на транспорті» (№ державної реєстрації 0115U001319) та «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822). Автор є співвиконавцем вказаних тем.

## **3. Новизна досліджень та одержаних результатів.**

Результатом виконаних досліджень стало отримання нових даних про патогенетичні аспекти розвитку фібриляції передсердь. Автором наукового дослідження доведено взаємозв'язок між рівнем сироваткових маркерів запалення та фіброзу зі структурним ремоделюванням міокарда. Встановлено обтяжуючий вплив артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності на клінічну маніфестацію фібриляції передсердь, що одночасно супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів у крові таких пацієнтів.

Застосування комплексного підходу до оцінки стану міокарда передсердь дозволило встановити різний ступінь електрофізіологічних порушень (так зване електричне ремоделювання) залежно від ступеня важкості клінічної маніфестації фібриляції передсердь. Автор дослідження довів наявність кореляційних зв'язків між структурними, біохімічними та електрофізіологічними показниками, які відображають ступінь важкості фібриляції передсердь. Це у свою чергу дозволило запропонувати неінвазивний метод прогнозування не лише ефективності оперативного втручання, але й прогнозувати виникнення та прогресування фібриляції передсердь за структурними параметрами лівого передсердя, рівнем сироваткових маркерів фіброзу та запалення.

**4. Теоретичне значення результатів дослідження.** Дане дисертаційне дослідження та встановлені наукові факти поглиблюють знання про механізми розвитку фібриляції передсердь. Отримані результати демонструють вагому патогенетичну роль біологічно активних речовин, які приймають активну роль в реалізації запалення (фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкін-6, С-реактивний протеїн) та фіброзу (матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїназ-1, С-кінцевий пропептид колагену I типу) в функціональному та структурному ремоделюванні міокарда передсердь, особливо в умовах супутньої артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Ділянки з порушеною структурною організацією мають ознаки електрично негомogeneous та електрично нестабільного міокарда, що є підґрунтям для формування ектопічних вогнищ збудження, тривалої циркуляції ектопічних струмів, ініціації фібриляції передсердь та ускладнення її перебігу.

**5. Практичне значення результатів дослідження.** Отримані наукові дані дозволяють стверджувати, що рівень цитокінів, які відображають активність запалення та фіброзу, можна вважати інформативним показником ризику виникнення та прогресування фібриляції передсердь, особливо в умовах супутньої артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Дисертантом патогенетично обґрунтовано доцільність визначення маркерів запалення та фіброзу для прогнозу ефективності катетерної абляції, що є підставою для

індивідуального підходу при виборі лікувальної тактики та більш ефективного прогнозування її наслідків.

Результати досліджень впроваджено в науково-практичну діяльність Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту, в клінічну практику Регіонального центру кардіохірургії на базі Одеської обласної клінічної лікарні, в навчальному процесі кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, кафедр патологічної фізіології Івано-Франківського, Тернопільського та Харківського національних медичних університетів, Буковинського державного медичного університету.

#### **6. Ступінь обґрунтованості і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота написана за класичною схемою згідно вимог, які ставляться до докторських дисертацій, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису дизайну та методів дослідження, чотирьох розділів, в яких викладено результати власних досліджень, з розділу, присвяченому аналізу і узагальненню отриманих даних, висновків, списку використаних джерел, додатків.

В огляді літератури автор проводить аналіз стану досліджуваної проблеми. Послідовно викладає сучасні дані про епідеміологію, етіологію та патогенез фібриляції передсердь, демонструє наявні дані стосовно маркерів таких порушень на молекулярному, функціональному та структурному рівнях. Зокрема, акцентується увага на ролі біологічно активних речовин, що приймають участь в реалізації запальної реакції, у розвитку йонного дисбалансу в міокарді зокрема, в генезі порушень електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів (так званого електрофізіологічного ремоделювання), що й лежить в основі аритмогенезу. Характеристика механізмів, які пояснюють виникнення ектопічних вогнищ в міокарді передсердь, серед яких чинне місце відводиться дегенеративним змінам, дозволяють дисертанту припустити важливу роль запалення та фіброзу в їх генезі. Це підтверджується наявними науковими даними стосовно особливостей

структурної перебудови міокарда передсердь залежно від форми фібриляції передсердь, тривалості захворювання, що значною мірою визначає ефективність медикаментозної кардіоверсії. Останньому також приділена належна увага дисертанта в тій частині огляду літератури, який відображає аналіз сучасних методів корекції фібриляції передсердь, їхню ефективність. З урахуванням останнього обґрунтовується доцільність та покази до залучення хірургічних методів, зокрема катетерної абляції з метою стабілізації серцевого ритму у важких та затяжних варіантах цієї тахіаритмії, аналізуються невирішені питання та проблеми, пов'язані з віддаленими наслідками таких втручань з огляду їхньої ефективності.

Загалом проведений аналіз стану проблеми лікування фібриляції передсердь продемонстрував наявність дискусійних та недостатньо вирішених питань стосовно об'єкта дослідження, що загалом дозволило автору продемонструвати актуальність обраної теми та необхідність проведення даного наукового дослідження.

У другому розділі дисертації викладено опис дизайну дослідження. Значна увага приділена опису методів та критеріїв відбору пацієнтів, формуванню груп спостереження, дається характеристика методів дослідження маркерів запалення та фіброзу, детально описується технологія катетерних абляцій, термінів спостереження, методів математичного та статистичного аналізів сукупності отриманих даних з посиланнями на використані джерела. Даний розділ унаочнюється 7-ма таблицями і 23-ма рисунками.

Зміст третього розділу включає інформацію про результати дослідження в крові пацієнтів рівня біологічно активних речовин, які супроводжують запалення та фіброз, залежно від клінічної форми фібриляції передсердь та супутньої серцево-судинної патології. Представлено ехокардіографічні параметри обох передсердь та лівого шлуночка за різних варіантів фібриляції передсердь. Даний розділ завершується узагальненням отриманих даних та переліком наукових джерел, в яких вони висвітлені. Результати досліджень представлено в 9-ти таблицях із зазначенням ступеня достовірності відмінностей між порівнюваними цифровими даними та унаочнено на 26-ти

рисунках.

У четвертому розділі проводиться аналіз отриманих даних, які відображають результати дослідження ефективності від застосування радіочастотного струму з метою відновлення серцевого ритму при різних клінічних формах фібриляції передсердь. Проведено аналіз віддалених наслідків оперативного втручання та сформульовано шкалу клінічної ефективності виконаних операцій за результатами антиаритмічного анамнезу. Результати дослідження потенційних точок для проведення катетерної абляції подано у вигляді опису застосованої технології та її наслідків у випадку ініційованої (через стравохідна електрокардіостимуляція) чи спонтанної тахіаритмії. Важливим компонентом даного розділу є аналіз причин аритмогенезу в контексті пошуку зон ектопічного ритму в гирлі легеневих вен та мітрального клапана, проведення аналізу ефективності первинної та повторної абляцій залежно від клінічної форми фібриляції передсердь, супутньої патології, рівня в крові маркерів запалення і фіброзу. Фактичні дані подані у 9-ти таблицях та 45-ти рисунках. І завершується розділ резюме та переліком тих наукових джерел, де були опубліковані результати.

У п'ятому розділі викладено результати проведення кореляційного аналізу для встановлення взаємозв'язків між різними показниками стану пацієнтів та маркерами запалення і фіброзу в контексті оцінки їхньої ролі в структурній перебудові міокарда пацієнтів з фібриляцією передсердь. Отримані результати подано в 10-ти таблицях та 20-ти рисунках. Завершується розділ резюме та переліком наукових джерел, де були опубліковані дані.

У шостому розділі наведено результати проведення дискримінантного аналізу показників, які можуть визначати ефективність катетерної абляції у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Розділ унаочнений 22-ма таблицями та 7-ма рисунками, завершується резюме та переліком наукових праць де були надруковані результати наукового дослідження.

Сьомий розділ дисертації присвячено узагальненню отриманих результатів. Автор наукового дослідження проводить аналіз отриманих

результатів, підкріплюючи його фактичними даними, оригінально трактує встановлені закономірності, порівнює їх з відомими.

Завершується дисертація дев'ятьма висновками, практичними рекомендаціями та списком використаних джерел. Кількість бібліографічних посилань становить 382 одиниці, оформлені згідно вимог.

Усі цифрові дані, наведені в дисертації статистично опрацьовані і проаналізовані. Вибір об'єкта та предмету дослідження відповідає меті і дозволяє вирішити поставлені завдання. Формування груп дослідження та вибір методів обґрунтовані результатами вивчення літературних джерел. Висновки, сформульовані в дисертації, ґрунтуються на результатах проведених досліджень і повністю їх відображають.

Сказане вище дозволяє стверджувати, що одержані результати та їх аналіз, сформульовані наукові положення та висновки є достовірними.

**7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** Основні положення дисертаційної роботи викладено в 33-х наукових роботах. Серед них 21 стаття в наукових виданнях, що входять в перелік фахових видань України, та в закордонних періодичних виданнях. 8 робіт є матеріалами участі в роботі наукових форумів, 4 представлено як патент України. Загальне число публікацій відповідає вимогам, які висуваються до докторських дисертацій.

Автореферат відповідає змісту дисертації та повністю її відображає.

**8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.** Загалом дисертація та автореферат оформлені згідно існуючих вимог, які висуваються до наукових робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук, написані досить зріло. Разом з тим при їх опрацюванні виникли такі зауваження:

1. Дисертація містить орфографічні та стилістичні погіршності. Некоректно звучать терміни «системне запалення», «пацієнт виписаний на синусовому ритмі», «зворотне електричне ремоделювання». Їхня кількість не є критичною.

2. Огляд літератури перевантажений аббревіатурами, що ускладнює сприйняття матеріалу.

3. У 3 та 4 розділах фактичні дані, представлені в таблицях, продубльовано в рисунках, що є зайвим. Підписи до окремих рисунків є невдалими й малоінформативними.

4. У висновку 5 автор висловлюється з приводу того, що фібриляція передсердь пов'язана з дисбалансом вегетативної іннервації серця, не маючи для цього підтверджень власними даними. Тобто ця частина висновку має характер припущення, яке потребує підтвердження.

У порядку обговорення хотілося б почути відповідь дисертанта на такі питання:

1) На якій підставі в контрольну групу були включені особи з морбідним ожирінням?

2) Яка, на думку автора, лепта надлишкової маси тіла в ініціації вироблення прозапальних цитокінів у пацієнтів з фібриляцією передсердь та ремоделюванні міокарда?

3) За рахунок чого після проведення радіочастотної абляції відбувалося зменшення розмірів лівого передсердя і чому в частини пацієнтів з рецидивами фібриляції передсердь таке, як називає автор «зворотне ремоделювання», не відбувалося?

4) У контексті 4-го зауваження хочеться почути думку автора дисертації про те, який саме характер порушень вегетативної регуляції серця може бути підґрунтям для зменшення ефективності медикаментозної кардіоверсії та показом для застосування електричної кардіоверсії?

Вказані недоліки та зауваження не стосуються принципових положень, які виносяться на захист, не знижують теоретичної і практичної цінності отриманих результатів наукового дослідження, а разом з поставленими запитаннями підтверджують не лише актуальність теми, але й перспективність наукових досліджень аналогічного спрямування.



**9. Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження у практиці.**

Результати дисертаційної роботи можуть отримати практичне застосування при трактуванні науково-дослідних робіт відповідної тематики. Доцільним є використання матеріалів даної дисертації при вивченні патологічної фізіології, сімейної медицини, кардіології, кардіохірургії. Отримані дисертаційні дані будуть корисними для проведення наукових розробок, спрямованих на більш широке використання маркерів запалення та фіброзу для оцінки ступеня функціональних та структурних змін міокарда передсердь, об'єктивізації прогнозу при лікуванні фібриляції передсердь та розширення доказової бази щодо показів до застосування різних методів лікування даного виду аритмії в тому ж числі й радіочастотної катетерної абляції.

**10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Горячого Олексія Володимировича «Патогенетичне обґрунтування та розробка технології катетерного лікування фібриляції передсердь в залежності від структурно-функціонального та електрофізіологічного ремоделювання лівого передсердя» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, теоретичною і практичною цінністю отриманих результатів відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за № 567 (зі змінами), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Професор кафедри патологічної фізіології

ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор



Особистий підпис \_\_\_\_\_

завіряю

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

Хара М. Р.