

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Бородає  
Артема Олександровича на дисертаційну роботу 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».**

**Актуальність теми.** Фібриляція передсердь (ФП) є складною медико-соціальною проблемою через низку причин. Вона часто виникає у осіб працездатного віку, а з віком її поширеність стрімко зростає. ФП призводить до важких ускладнень: хронічної серцевої недостатності, емболій, серед яких окреме місце займає важкий інвалідизуючий інсульт. Це порушення ритму асоціюється з розвитком деменції, а сама по собі аритмія часто викликає симптоми які значно погіршують якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Пацієнти з даним порушенням серцевого ритму потребують тривалої медикаментозної терапії, як антиаритмічної, так і для попередження ускладнень, що в свою чергу збільшує тягар захворювання. Таким чином, пошук способів та оптимізація вже існуючих методів лікування аритмії є надзвичайно актуальним. На даний час існують як медикаментозні так і не медикаментозні способи лікування ФП, крім того оскільки у більшій частини пацієнтів з часом ФП прогресує в постійну форму, розрізняють два способи контролю аритмії : контроль синусового ритму (СР) або контроль частоти серцевих скорочень.

Медикаментозна терапія направлена на контроль СР є часто не ефективною та асоціюється зі спектром певних приаритмічних та екстракардіальних побічних ефектів.

Окреме місце в лікуванні ФП займає її катетерне лікування за допомогою радіочастотної абляції (РЧА), адже це є єдиним методом який в

частині пацієнтів дозволяє попередити прогресування аритмії шляхом ефективного контролю синусового ритму, а отже й попереджати частину ускладнень та покращити ЯЖ. Проте, враховуючи складний субстрат аритмії цей спосіб лікування, як і медикаментозний не завжди є ефективним, і як і будь який інвазивний метод здатний призводити до ускладнень.

Отже, приймаючи до уваги те, що РЧА ФП здатна в певній групі хворих призвести до ефективного та довготривалого контролю СР, розробка нових підходів до виділення «ідеального» пацієнта для проведення РЧА є важливою задачею сучасної світової кардіології. Вирішенню саме цього питання присвячена науково-дослідна робота Горячого О.В.

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

Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідних робіт «Розробити систему медико-психологічної експертизи та медико-психологічної реабілітації при надзвичайних ситуаціях та аваріях на транспорті» (№ державної реєстрації 0115U001319, строки виконання 2015–2017 рр.), «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016–2019 рр.), виконаних на базі ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України. Автор є співвиконавцем вказаних тем.

### **Наукова новизна дослідження.**

У роботі О.В. Горячого розглянуто ряд аспектів, які характеризуються науковою новизною. На безперечну увагу заслуговує виявлення зв'язку між показниками фіброзу та запалення з формами ФП. Автором продемонстровано, що найменші зміни спостерігаються в пацієнтів з пароксизмальною, а найбільш виражені з постійною формою аритмії. Було

доведено, що пацієнти з ФП та синусовим ритмом на момент дослідження мають достовірно нижчі показники запалення.

Заслужують уваги, аналіз ефективності РЧА. Автором доведено, що як протягом одного року так і протягом  $22,2 \pm 7,9$  міс спостереження, найкращі результати спостерігались в пацієнтів з пароксизмальною та персистентною формами ФП. Ефективність РЧА була найнижчою в пацієнтів з тривало - персистентною та постійною формами аритмії. В той же час автор довів, що при застосуванні оригінальної методики поетапної абляції її ефективність навіть в пацієнтів з тривало-персистентною та постійною формами аритмії є прийнятними. Автор довів, що значне ожиріння з  $IMT > 40$  кг/м<sup>2</sup>, анамнез більше 10 років були також предикторами несприятливого прогнозу катетерного лікування. Проаналізоване значення ехокардіографічних показників і доведено, що пацієнти з об'ємом ЛП  $> 121$  мл і розміром ЛП  $> 51$  мм мають високий ризик рецидиву ФП після РЧА. Безумовно, заслуговує уваги виявлення позитивного зв'язку між показниками фіброзу (ММР-9, ЦТПК-I та ТІМР-1), маркерами запалення (СРП, ФНР-α, ІЛ-6) та рецидивами аритмії після РЧА.

Автором розроблена та доведена ефективність процедури етапної модифікації електрофізіологічного субстрату лівого передсердя, яка дозволила контролювати СР при спостереженні більше 22 місяців у 75,4 % пацієнтів, та повністю відмовитися від антиаритмічної терапії у 32,3 % пацієнтів.

При застосуванні неспецифічного інструменту оцінки ЯЖ SF-36 було доведено, що застосування РЧА призводить до достовірного покращення ЯЖ в фізичному компоненті здоров'я та загальному стані здоров'я.

На основі проведених досліджень була доповнена існуюча гіпотеза виникнення та розвитку ФП, а саме гіпотеза запально-фіброзного ремоделювання міокарду, яка полягає в тому що дисбаланс сироваткових маркерів фіброзу та запалення асоціюється структурними змінами передусім міокарду передсердь.

### **Практичне значення роботи.**

Вже виходячи із мети та завдань дослідження робота О.В. Горячого характеризується рядом важливих практичних аспектів.

Були вдосконалені розуміння значення клінічних та ехокардіографічних предикторів для відбору пацієнтів для РЧА.

Було встановлене значення маркерів фіброзу та запалення в якості цих предикторів.

Була вдосконалена методика пункції межпередсердної перетинки.

Був запропонований новий спосіб катетерного лікування фібриляції передсердь – метод етапної модифікації електрофізіологічного субстрату, який виявився ефективним незалежно від форми аритмії.

Практична значущість дисертації підтверджується впровадженням її результатів в роботу закладів охорони здоров'я України, а також навчальний процес Одеського національного медичного університету, отриманням 4 патентів за темою дисертації.

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

Оцінка дисертаційного дослідження засвідчує, що сформульовані в ньому наукові положення та практичні рекомендації належно обґрунтовані та достовірні. Для досягнення мети та вирішення задач дослідження автором було обстежено 210 пацієнтів з ФП. В ході дослідження використовувались лабораторні дослідження, методи трансторакальної та чезрестравохідної ехокардіографії, добове моніторування ЕКГ, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, спіральна комп'ютерна ангіографія лівого передсердя і легеневих вен, ангіографія коронарних артерій, навігаційна системи NavX (St. Jude, USA) для побудови 3D-геометрії лівого передсердя. При вимірюванні якості життя використовувався інструмент "SF-36 Health Status Survey".



Автор роботи продемонстрував володіння сучасними методами статистичного аналізу отриманих даних на основі побудованих електронних баз з залученням програм Statistica 6.1 та MedCalc Software, версія 12.4.0. Протягом дослідження використовувались наступні статистичні методи: непараметричний критерій Манна – Уїтні, критерій Фішера, тест Краскела – Уолліса, критерій R Спірмена, методи множинної та логістичної регресії, ROC-аналіз.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності.**

Структура представленої дисертаційної роботи є традиційною: анотація, вступ, огляд літератури, розділ детальної характеристики груп пацієнтів та методів дослідження, 4 розділи 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 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Дисертаційна робота починається з анотації, написаної українською та англійською мовами. Тут стисло наведені основні результати дисертаційної роботи, з акцентами на її наукову новизну та практичне значення. Після анотації наведений перелік робіт в яких розкриті основні результати дисертації, що складається з 34 робіт, 19 з яких опубліковані англійською мовою, а далі список праць які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, що складається з 7 праць, 1 з яких опублікована англійською мовою.

У вступі викладені обґрунтування вибору теми дослідження, зв'язок з науковими програмами, планами та темами, визначені мета, задачі, об'єкт, предмет дослідження, методи дослідження його наукова новизна та

практичне значення, надані дані щодо впровадження та апробації результатів виконаного дослідження, особистий внесок здобувача.

У розділі «Огляд літератури» детально висвітлений стан проблеми ФП. Проаналізовані епідеміологія, ускладнення аритмії, її патофізіологічні механізми, надані данні щодо лікування ФП. Висвітлений сучасний погляд на зв'язок між виникненням та розвитком ФП з запаленням та фіброзом. Показана необхідність та доцільність подальшого вивчення маркерів цих процесів для можливого застосування в клінічній практиці. Окремий підрозділ розглядає аспекти як фармакологічного так і немедикаментозного лікування ФП.

В наступному розділі, матеріали та методи дослідження, міститься клінічна характеристика 210 обстежених пацієнтів, описаний їх розподіл на групи, представлений дизайн дослідження. Повноцінно, з посиланням на літературні джерела, описано використані методи дослідження. Автором докладно представлена характеристика застосованих статистичних методів з зазначенням використаних показників та критеріїв.

Третій розділ є одним із чотирьох розділів власних досліджень. Він розглядає показники фіброзу та запалення в пацієнтів з ФП. В цьому розділі автор аналізує як активність запального процесу, так і маркери фіброзу в залежності від форми ФП, наявності артеріальної гіпертензії, наявності ішемічної хвороби серця, та інших факторів як наприклад ожиріння, історії аритмії, розмірів передсердь, а також розмірів та функції лівого шлуночка. Ці результати, дали змогу автору зробити ряд висновків щодо зв'язку досліджуваних маркерів з прогресуванням структурних змін лівого передсердя та розвитком персистенції аритмії.

В четвертому розділі автором проаналізований вплив радіочастотного струму на контроль ритму в пацієнтів з різними формами ФП. На початку розділу автор надав данні щодо історії аритмії, кількості пацієнтів з вперше виявленою ФП, аналізом застосування антиаритмічної терапії (ААТ) в

пацієнтів з різними формами ФП. Далі автором надана детальна характеристика як електрофізіологічного дослідження так і процедури абляції, надані особливості її виконання в пацієнтів з різними формами аритмії. Далі автор навів данні щодо перебігу післяопераційного періоду з аналізом кількості рецидивів, аритмогенних ефектів, виконання повторних процедур та свободи від аритмії протягом тривалого спостереження. Окремо виділено підрозділ щодо предикторів ефективності процедури, в якому проаналізовано клінічні та лабораторні маркери досліджуваних пацієнтів, зокрема ремоделювання розмірів та функції ЛП. Далі проведений аналіз впливу катетерної абляції на ЯЖ в пацієнтів з ФП. Все це дозволило автору сформулювати низку положень щодо оптимізації застосування РЧА в пацієнтів з ФП.

П'ятий розділ присвячений аналізу зв'язків між маркерами фіброзу та запалення із показниками структурного ремоделювання міокарда. Автором були продемонстровані зв'язки між показниками ліпідного спектру та клініко-ехокардіографічними показниками, доведений зв'язок між сироватковими ензимами та цитокінами та розміром ЛП, а також з зв'язок з утриманням СР протягом як коротко- так і довгострокового спостереження.

Шостий розділ присвячений темі прогнозування ефективності РЧА. На основі застосування різних методів статистичного аналізу автором доведено, що поряд з такими показниками як артеріальна гіпертензія, клас EHRA, наявність дисліпідемії та об'єм ЛП, маркери запалення та фіброзу ММП-9 ( $>204$  мкг/л), ФНП- $\alpha$  ( $>5,02$  нг/л), ТІМП-1 ( $>129$  мкг/л) асоціювались з ефективністю РЧА.

У розділі «обговорення результатів дослідження» здійснене порівняння результатів отриманих у дисертаційній роботі з результатами основних досліджень за цією тематикою.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих при виконанні представленої роботи результатах, відповідають меті та завданням дослідження є виваженими, обґрунтованими.

Загалом, рецензована дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, та за змістом і основними положеннями ідентична автореферату.

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.** Результати виконання дисертаційної роботи висвітлені у 37 наукових працях, а саме у 30 статтях в спеціалізованих наукових виданнях (у зарубіжних виданнях - 19; та у виданнях, з переліку ДАК України – 11), опубліковано 4 деклараційних патенти України, та 7 тез наукових доповідей.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.** Сформульовані положення доцільно впроваджувати як у педагогічний процес на кафедрах медичних університетів та післядипломного навчання лікарів, так і більш широко впроваджувати в роботу практичної медицини: сімейних лікарів, кардіологів. З огляду на важливість проведеного дослідження для кардіологічної науки та клінічної практики рекомендовано видати монографію за його результатами.

#### **Недоліки дисертації та автореферату.**

Під час рецензування суттєвих зауважень до дисертаційної роботи, автореферату здобувача та опублікованих праць не виникло, а окремі виявлені недоліки не впливають на позитивну оцінку виконаного дослідження. Наприклад, у тексті зустрічаються невдалі неологізми та словосполучення, кількість розділів можна б було зменшити. На мій погляд послідовність викладення результатів дослідження в розділах є не завжди логічними. Деякі таблиці перевантажені цифровим матеріалом, частина якого має другорядне значення. Надмірна кількість таких таблиць і цифр



певною мірою ускладнює ознайомлення з роботою. З іншого боку, у частині розділів інформація про клінічні характеристики обстежених, зокрема, фактори ризику, супутні захворювання, лабораторні показники, досвід попереднього лікування та фоновий прийом медикаментозних засобів є недостатньою. Певні терміни, які використовуються в дисертації є застарілими та більше не вживаються. Не надана характеристика пацієнтів згідно шкали ризику тромбо-емболічних ускладнень CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Більшість предикторів оцінена лише за допомогою однофакторного аналізу. Аналіз частини важливого для дисертаційної роботи фактичного матеріалу відсутній. Наприклад, не дивлячись на детальний аналіз кількісних показників маркерів запалення та фіброзу відсутня подальша деталізація з виявленням критичних значень цих показників які б асоціювались з свободою від аритмії при тривалому спостереженні. Не дивлячись на велику кількість пацієнтів з ІХС, артеріальною гіпертензією та дисліпідеміями відсутній аналіз супутньої upstream терапії, зокрема статинами, як і їх можливий вплив на досліджувані маркери запалення та фіброзу.

Для дискусії під час офіційного захисту дисертанту пропонуються такі запитання:

1. В роботі автор вказує на те, що пацієнти в групі з постабляційним рецидивом аритмії мали нижчу фракцію викиду ЛШ. Проте данні як рандомізованих досліджень, наприклад CASTLE-AF, так і низки не рандомізованих досліджень вказують на те, що катетерне лікування в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю здатне не тільки покращити ЯЖ, проте й вплинути на жорсткі комбіновані кінцеві точки. Виходячи з цього яким групам пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю автор вважає за доцільне рекомендувати проведення радіочастотної абляції ФП?
2. В матеріалах і методах дослідження автор вказує на те, що антикоагулянтна терапія рекомендувалась пацієнтам протягом 6 міс після проведення РЧА, при цьому автор не вказує на їх

тромбоемболічний ризик. Чи може автор навести данні щодо виникнення інсульту в групі пацієнтів вільної від ФП з урахуванням тромбоемболічного ризику, та чи знижувала РЧА цей ризик в пацієнтів які не приймали антикоагулянтів?

3. Не дивлячись на достовірні відмінності в досліджуваних групах, рівень СРП був в межах нормативного діапазону. Крім того, в цілому як лабораторні показники фіброзу так і запалення мали тісний зв'язок за результатами кореляційного аналізу. Враховуючи це, чи вважає автор за можливе застосовувати досліджувані маркери запалення чи фіброзу в клінічній практиці, якщо так, то які із них автор вважає найбільш надійними для прийняття клінічного рішення? Чи вважає автор, що застосування модифікуючої запалення терапії здатне знизити навантаження аритмії?
4. Враховуючи отримані результати, чи проводився аналіз upstream терапії в пацієнтів в ранньому після операційному періоді і які саме групи препаратів на думку автора можуть позитивно вплинути на модифікацію процесів запалення та фіброзу в пацієнтів з високими значеннями цих маркерів?

**Висновок про відповідність роботи існуючим 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” подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є актуальним дослідженням. Це є ще й унікальним дослідженням, адже в ньому проводиться аналіз катетерного лікування ФП як з клінічної так і з патогенетичної точок зору. Його положення є виваженими, характеризуються науковою новизною і дозволяють покращити рутинну клінічну практику. Робота вирішує важливу науково-практичну проблему сучасної кардіології –

вдосконалення методики проведення та прогнозування ефективності катетерного лікування фібриляції передсердь на основі виявлення механізмів її виникнення та персистенції, а також вивченню впливу РЧА на якість життя хворих. 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, 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 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент**

старший науковий співробітник

відділу аритмій серця

ДУ «Національний науковий центр

«Інститут кардіології імені

академіка М. Д. Стражеска»

НАМН України,

д.мед.н.



**А.О.Бородай**

32 12 13