

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, Сіренка Юрія Миколайовича, на дисертаційну роботу аспіранта Стасишеної Оксани Василівни на тему «Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз» представлену до захисту в разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.613.177, що створена на підставі рішенням Вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика № 4 від 10.04.2024р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота Стасишеної О.В. присвячена важливій проблемі сучасної медицини, кардіології, зокрема – найбільш поширеному порушенню ритму серця – фібриляції передсердь (ФП) на фоні перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19), яка викликається вірусом SARS-CoV-2 та була оголошена пандемією ВООЗ у березні 2020р., спричинивши значний тягар на систему охорони здоров'я. Наразі, в Україні зареєстровано близько 5,5 млн. заражень COVID-19, однак справжня поширеність, ймовірно, набагато вища, оскільки багато людей не мають симптомів і тому ніколи не тестуються. Останні дослідження показують, що госпіталізовані пацієнти з COVID-19 мають підвищену частоту виникнення аритмій, особливо фібриляції передсердь (ФП). ФП сама по собі, будучи найпоширенішою формою аритмії, асоціюються із значною захворюваністю та смертністю, зокрема п'ятикратним збільшення ризику виникнення інсульту, вдвічі вищим ризиком виникнення інфаркту міокарда, втричі – виникненням і прогресуванням серцевої недостатності, а також деменції та зниженням когнітивних функцій. Майже 20% пацієнтів з COVID-19 мають в анамнезі ФП, але вперше виникла ФП також є частим ускладненням при COVID-19. Важливо розуміти, що COVID-19 та ФП разом підвищують ризик легеневої емболії, інсульту та венозної тромбоемболії. Клінічні дані демонструють, що COVID-19, сприяючи розвитку протромботичного стану, підвищує сприйнятливність до аритмічних подій на стадіях інфекції та у період після одужання. Варто зауважити, що точна етіологія виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів з COVID-19 наразі

невідома. У частини пацієнтів з COVID – 19 з нещодавно діагностованою ФП може бути вже існуючий субстрат, а гостра інфекція COVID – 19, ймовірно, є пусковим механізмом для її ініціювання. Не рідко ключову роль відіграють супутні захворювання, такі як: гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння і запальні захворювання. Варто наголосити, що ризик смерті протягом 30 днів подвоюється у пацієнтів з будь-якою формою ФП і потроюється при ФП, що виникла вперше після перенесеного COVID-19. Крім того ФП на фоні перенесеної коронавірусної хвороби (КХ) є прогностичним маркером важкого перебігу, зокрема кожний 3 – 4 хворий з 10, що захворіли коронавірусом мають ФП.

Незважаючи на дефіцит досліджень з цього приводу, деякі вчені намагаються пов'язати фібриляцію передсердь із залученням цитокінового шторму, запалення, гіпоксемії, ендотеліальної дисфункції, електролітними порушеннями, мікросудинним запаленням, активацією тромбоцитів, відкладенням фібрину та активацією симпатичної нервової системи у пацієнтів з COVID-19, проте остаточні механізми виникнення даного порушення ритму та погіршення його перебігу не з'ясовані.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Представлена на відгук дисертаційна робота Стасишеної О.В. виконувалася бази кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (в 2024 р.) та є фрагментом комплексних науково-дослідницьких робіт відділу клінічної аритмології та електрофізіології Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України” (з 2023 р. - Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України”) «Порівняти предиктори відновлення та збереження синусового ритму у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь на тлі артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця», термін виконання: 2020-2022 рр., реєстраційний номер: 0120U101124 та «Вивчити вплив коронавірусної інфекції та хронічного стресу внаслідок воєнного стану на перебіг фібриляції передсердь», термін виконання: 2023-2025 рр., реєстраційний номер: 0122U201827. Тему дисертації було затверджено на засіданні вченої ради Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України” (протокол № 10 від 18.12.2020р.). Дисертант був співвиконавцем зазначених тем дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

У проведеному дослідженні вперше проаналізовано частоту поширеності фібриляції передсердь, в тому числі вперше виявленої та інших порушень серцевого ритму після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів спеціалізованого відділення аритмій серця. Досліджено клінічний перебіг, наявність коморбідностей, показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, ознаки електричної нестабільності міокарду та вегетативного балансу, маркери системного запалення, гуморального та клітинного імунітету, рівень електролітів та обмін ліпідів у пацієнтів з фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19). Встановлені, розподілені за ранжиром та виділені найважливіші клініко-інструментальні та лабораторні предиктори появи фібриляції після коронавірусної хвороби (COVID-19), фактори, що впливають на зміни форми, погіршення клінічної картини, та обумовлюють 6-ти місячний прогноз перебігу даної аритмії. Доведений значний вплив затримки в початку наданні медичної допомоги з приводу порушення ритму, а саме більш довгий - час від суб'єктивного погіршення стану, початку пароксизму до госпіталізації на клінічний стан пацієнтів та прогноз перебігу ФП. Досліджені значення діастолічної дисфункції лівого шлуночка, швидкості вигнання з вушка лівого передсердя, варіабельності серцевого ритму, ознак електричної нестабільності міокарду, системного запалення та імунного статусу. Проаналізована ефективність медикаментозної і електричної кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19), терапії для підготовки до кардіоверсії, та вплив лікування на 6-ти місячний прогноз. Визначені рівень депресії та тривоги у пацієнтів з фібриляцією передсердь, що перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) та після початку повномасштабного вторгнення, та фактори, що на них впливають.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Отримані дисертантом результати дослідження представляють важливий теоретичний вклад в кардіологію на підставі доповнення даних щодо особливостей перебігу фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19).

Практичне значення проведеного дослідження на підставі комплексного вивчення вихідних клінічно-інструментальних характеристик та даних проспективного спостереження, для запобігання формування ФП, погіршення її форм чи перебігу після

COVID-19 полягає в обґрунтуванні доцільності забезпечення своєчасного надання пацієнтам медичної допомоги у період пандемії. Доведено, що у хворих з ФП, що перенесли інфекцію COVID-19, як найбільш ефективну слід розглядати електричну кардіоверсію. Визначено, що найбільш оптимальною тактикою підготовки до електричної кардіоверсії у пацієнтів з ФП, що перенесли КХ є терапія з накопиченням аміодарону. Встановлено, що для покращення прогнозу пацієнтів з ФП, що перенесли КХ слід розглядати призначення антиаритмічних препаратів - аміодарону, флекаїніду, бета-блокаторів та препаратів “up-stream” терапії – статинів. Показано, що у зв’язку з підвищеним рівнем депресії і тривоги особливої уваги і психологічної підтримки потребують пацієнти молодше 65 років і ті, хто не мав дітей чи онуків.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 45 наукових праць, з яких: 6 статей у наукових фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, перелік яких затверджений Міністерством освіти і науки України яке індексується в наукометричній базі Scopus, WebofScience (Q4); 4 статті в інших вітчизняних журналах, 33 тези доповідей у матеріалах конгресів і конференцій (15 в Україні і 18 за кордоном в країнах Європейського союзу); 2 розділи у колективних методичних рекомендаціях, 2 деклараційних патента.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Результати дослідження Стасишеної О.В. отримані на достатньому клінічному матеріалі. Дисертаційна робота ґрунтується на обстеженні 248 особах: 165 пацієнтів з ФП, 22 пацієнта зі шлуночковою екстрасистолією та передсердною екстрасистолією, 41 пацієнт з іншими порушеннями ритму та провідності серця, що були виявлені в ході скрінінгового дослідження.

Дисертантом використано комплекс сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження.

На основі проведеного дослідження шукачем обґрунтовано наукові положення, практичні рекомендації і висновки, які сформульовані у дисертації і наявних публікаціях. Зроблені дисертаном висновки впливають із змісту проведеного дослідження.

Дисертація Стасишеної О.В. побудована за традиційною структурою і за обсягом (219 сторінок друкованого тексту) відповідає вимогам щодо обсягу для кандидатської дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, віддалених результатів 6-ти місячного спостереження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 53 таблицями і 22 рисунками. Список використаних джерел включає 255 найменувань, з них 26 кирилицею та 229 латиницею.

Конкретно по деяким розділам дисертації.

Анотація написана українською та англійською мовами, досить детально відображає суть проведеного дослідження, зосереджує особливу увагу на теоретичній та практичній новизні.

У **вступі** дисертантом обґрунтовано актуальність теми дисертації, мети та завдань дослідження. Сформульована актуальність теми дослідження переконує в необхідності його проведення та вивчення даної проблеми. Сформульовані практичні рекомендації і наукова новизна важливість роботи, містять нові моменти, отримані дисертантом вперше.

У **огляді літератури** “КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА. ПОРУШЕННЯ РИТМУ. ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ”, який має чотири підрозділи і викладений на 11 сторінках, наведені сучасні літературні дані стосовно теми дослідження. Проведений дисертанткою аналіз літератури свідчить про значну кількість робіт, які присвячені проблемі фібриляції передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби, складності визначення етіологічного чинника та змін перебігу вже існуючого даного порушення ритму, актуальності вивчення проблематики лікування даної когорти хворих. Крім наведення сучасних літературних даних, дисертант проводить узагальнення та акцентує увагу на невирішених питаннях, які потребують уточнення і вирішення в майбутніх дослідженнях. Наведений в дисертації аналіз джерел літератури показує вміння автора критично оцінювати та узагальнювати наявні наукові дані.

Другий розділ дисертації “КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ” відображає загальноновизнані моменти –

характеристику обстежуваної категорії пацієнтів, критерії включення та виключення, описання методів та протоколу дослідження, методів статистичного аналізу.

У **третьому розділі** “РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ДЕМОГРАФІЧНИХ ТА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ” дисертанткою наведені визначальні клінічні фактори виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеного COVID-19, зокрема, старший вік, надлишкова маса тіла, супутні коморбідні захворювання, такі як: артеріальна гіпертензія III стадії, міокардит в анамнезі, серцева недостатність II A стадії, метаболічна кардіоміопатія. Ці ж чинники, а також жіноча стать, ішемічна хвороба серця та перенесене попередньо гостре порушення мозкового кровообігу були маркерами погіршення перебігу даного порушення ритму. Крім того, обстежені групи характеризувалися більшим ризиком тромбозів, який визначався за шкалою CHA2DS2Vasc та вищим ризиком кровотеч, який визначався за шкалою HAS-BLED, у порівнянні із пацієнтами, які вже мали фібриляцію передсердь в анамнезі, проте не хворіли COVID-19. Встановлено, що затримка звернення пацієнтів за медичною допомогою була не тільки фактором формування фібриляції передсердь, але й фактором зміни її форми та перебігу.

У **четвертому розділі** “РЕЗУЛЬТАТИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ” дисертанткою продемонстровано, що ознаки електричної нестабільності передсердь були більш притаманні пацієнтам, у яких ФП з’явилась після перенесеної коронавірусної хвороби та у пацієнтів, в яких погіршився перебіг даної аритмії після COVID-19. Визначено, що на погіршення перебігу фібриляції передсердь одним із визначальних факторів був підвищений вплив симпатичної нервової системи. Встановлені елементи певної денервації серця, про що свідчить погіршення показників варіабельності серцевого ритму. Погіршення гуморальної регуляції серцево-судинної системи та симпатoadреналова активація, які корелювали із гіршим перебігом аритмії та у пацієнтів із вперше зареєстрованими пароксизмами фібриляції передсердь.

У **п’ятому розділі** “РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ” дисертантка висвітлила вплив системного запалення, яке, ймовірно виникло внаслідок коронавірусної хвороби, на появу нових пароксизмів ФП та погіршення вже існуючого порушення ритму, на що вказували високі показники ревматоїдного фактору та С-реактивного білка у хворих, які перенесли інфекцію COVID-19. Визначено, що підвищення рівня NT-proBNP, як маркер серцевої недостатності, особливо виразне у хворих, в яких COVID-19 спровокувала появу ФП “de novo”, чи сприяли її трансформації. Зміни з боку імунної системи були у пацієнтів, в яких перенесена

коронавірусна хвороба сприяла переходу ФП з менш серйозної до більш агресивної форми.

У шостому розділі "РЕЗУЛЬТАТИ 6-ТИ МІСЯЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ОБСТЕЖЕНИМИ ПАЦІЄНТАМИ" у ході шестимісячного спостереження дисертанткою зазначено, що такі фактори, як: вік молодше 65 років та жіноча стать, були маркерами погіршення перебігу фібриляції передсердь після виписки із клініки до та після повномасштабного вторгнення. Хворі старше 65 років та особи жіночої статі достовірно частіше повністю дотримувались призначеного лікування в порівнянні з чоловіками. Щодо рівня тривоги та депресії після повномасштабного вторгнення 24.02.2022 року у пацієнтів з ФП, які перенесли COVID-19 - вона була вірогідно вищою у хворих молодше 65 років в порівнянні з більш старшими людьми, та серед пацієнтів, що не мають дітей чи онуків в порівнянні з хворими, які мали нащадків.

Висновки дослідження аргументовані, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, об'єктивно відображають результати даного дослідження.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення

При аналізуванні дисертаційної роботи мною не виявлено суттєвих недоліків, які б зменшували теоретичну та практичну цінність роботи. Зроблені зауваження стосуються окремих орфографічних, стилістичних помилок та мають рекомендаційний характер.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді дисертанта на запитання.

1. Чому на вашу думку пацієнти жіночої статі мали гірший перебіг фібриляції передсердь у порівнянні із особами чоловічої статі?

2. З чим ви пов'язуєте вищі ризики тромбозів та кровотеч у пацієнтів з вперше зареєстрованими пароксизмами фібриляції передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби?

3. Який основний патофізіологічний механізм виникнення та зміни перебігу фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеного COVID-19 ви б виділили, ґрунтуючись на отриманих вами результатах лабораторних методів дослідження?

Висновок про відповідність роботи вимогам, які висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Стасишеної Оксани Василівни “Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз” є завершеним профільним науковим дослідженням, яке поглиблює наукові уявлення в галузі клінічної кардіології, зокрема сприяє поліпшенню діагностики та лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби, що представляє інтерес для практичної охорони здоров'я України. За сукупністю отриманих даних дисертація Стасишеної О.В. відповідає вимогам пп.6,7,8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 “Про затвердження вимог до оформлення дисертації”, а сама дисертантка заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії за фахом 222 “Медицина”.

ОФІЦІЙНИЙ РЕЦЕНЗЕНТ:

доктора медичних наук,
професор кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я
ім. П.Л.Шупика МОЗ України



Юрій СІРЕНКО



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]