

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, асистента кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидата медичних наук **Сімагіної Тетяни Володимирівни** на дисертаційну роботу **Стасишеної Оксани Василівни** на тему “Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз” представлена у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.177 “Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика”, що утворена рішенням вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика від 10.04.2024р. (протокол № 4) для 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 дисертаційної роботи.**

Під час пандемії COVID-19, що нещодавно завершилася, у пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції зросла кількість випадків фібриляції передсердь (ФП). Поширеність аритмій у пацієнтів із COVID-19 становить близько 18% і 15% під час госпіталізації та виписки відповідно. Відомо, що фібриляція передсердь вважається найбільш поширеною надшлуночковою аритмією і складає від 2 % до 4 % у популяції. Згідно останніх даних у всьому світі реєструється приблизно 44 млн осіб, проте ці показники з кожним роком мають тенденцію до зростання. Справжня поширеність ФП є вищою, оскільки багато людей мають недиагностовану ФП до появи симптомів або ішемічного інсульту. Прогнозовані дослідження показують, що поширеність ФП зросте до 15,9 мільйонів у 2050 році в Америці і 17,9 мільйонів у 2060 році в Європі. Фремінгемське дослідження серця встановило 4-х кратне збільшення стандартизованої за віком поширеності протягом 50-річного періоду спостереження. ФП асоціюється зі значною захворюваністю і смертністю. Численні дослідження з приводу інфекції COVID-19 вказують на її негативний вплив не тільки на дихальну систему, але й є причиною частих ускладнень з боку інших органів та систем, включаючи серцево-судинні розлади. Зміни з боку серця після перенесеного COVID-19 мають різноманітні прояви, зокрема: аритмії, міокардит, інсульт, тромбоемболії та серцеву недостатність. Саме фібриляція передсердь є найпоширенішою серцевою аритмією серед хворих на COVID-19.

Добре відомо, що серцево-судинні фактори ризику, такі як високий кров'яний тиск, діабет і ожиріння, збільшують схильність до розвитку фібриляції передсердь. Клініцисти виявили підвищений ризик розвитку серцевих аритмій у пацієнтів з COVID-19, і ця схильність значно зростає у тих, хто має вищий бал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Ці результати підкреслюють той факт, що коронавірусна інфекція сама по собі може функціонувати як незалежний фактор ризику розвитку фібриляції передсердь і пов'язаних із цим гірших клінічних результатів.

Точна етіологія виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів з COVID-19 наразі невідома. Незважаючи на дефіцит досліджень з цього приводу, деякі дослідники намагалися пов'язати із цитокіновим штормом, запаленням, гіпоксемією, ендотеліальною дисфункцією, електролітними порушеннями, мікросудинним запаленням, активацію тромбоцитів, відкладенням фібрину та активацією симпатичної нервової системи для виникнення фібриляції передсердь. Іноді цілком можливо, що дане порушення ритму у пацієнтів з COVID-19 може трансформуватися у фібриляцію шлуночків і зрештою спричинити зупинку серця та раптову смерть.

Оскільки коронавірусна хвороба є відносно новим клінічним явищем, покращене розуміння важливих етіологічних факторів виникнення фібриляції передсердь та особливостей перебігу даного порушення ритму у пацієнтів після перенесеного COVID-19 є важливим діагностичним та прогностичним фактором, що відображено у дисертаційній роботі Стасишеної Оксани Василівни на тему: «Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби: особливості перебігу та прогноз» та є актуальним.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки**

Дисертація Стасишеної О. В. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень (228 хворих з порушеннями ритму, з них 165 пацієнтів з ФП, 22 пацієнта зі шлуночковою та передсердною екстрасистолією, 41 пацієнт з іншими порушеннями ритму та провідності серця, що були виявлені при скринінговому дослідженні), що є необхідною умовою реалізації поставлених мети та завдань дослідження. Дисертанткою опубліковано 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, Web of Science (Q4); 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.

### **Новизна представлених теоретичних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

У дисертаційній роботі Стасишеної О. В. проаналізована частота поширеності вперше виявленої фібриляції передсердь серед інших порушень серцевого ритму після перенесеного COVID-19 у пацієнтів, які були госпіталізовані до спеціалізованого відділення аритмій серця. Вивчені особливості клінічного перебігу, наявності супутньої коморбідної патології, показників внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, ознак електричної нестабільності міокарду та вегетативного балансу. Чітко висвітлені маркери системного запалення, стану гуморального та клітинного імунітету, електролітного та ліпідного обміну у пацієнтів з фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби. Визначені фактори, що впливають на виникнення та зміни форми вказаного порушення ритму, погіршення клінічної картини та 6-ти місячний прогноз ФП у пацієнтів після COVID-19. Досліджені значення структурно-функціональних показників серця (діастолічної дисфункції лівого шлуночка, швидкості вигнання з вушка лівого передсердя), кількісні показники циркадного ритму серця, ознак електричної нестабільності міокарду за результатами холтеровського моніторингу електрокардіограми, системного запалення та імунного статусу, що мали вплив на появу, зміну перебігу та 6-місячний прогноз ФП після перенесеної коронавірусної хвороби. Проаналізована ефективність медикаментозної і електричної кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією передсердь, особливості підготовки до кардіоверсії та вплив лікування на 6-ти місячний прогноз у пацієнтів з ФП після перенесеного (COVID-19). Визначено рівень депресії та тривоги після початку повномасштабного вторгнення у досліджуваних груп пацієнтів.

### **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, самотні, і ті, хто не мав дітей чи онуків.

#### **Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Стасишеної О. В. є завершеною науковою працею, що присвячена визначенню особливостей перебігу та прогнозу фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби з індивідуалізацією лікувальних заходів шляхом вивчення основних демографічних, клініко-анамнестичних, лабораторних, інструментальних даних і даних рівня депресії та тривоги. Побудована за традиційною структурою і за обсягом складає 219 сторінок друкованого тексту та 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, 22 рисунками. Список використаних джерел включає 255 найменувань, з них 26 кирилицею та 229 латиницею.

Об’єм клінічного матеріалу є достатнім для обґрунтування та аргументації отриманих результатів, достовірність яких не викликає сумнівів.

Висновки та практичні рекомендації базуються на даних отриманих в ході виконання дослідження, є достатньо аргументованими та логічно пов'язаними з сутністю роботи.

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Автором реалізовані мета і б завдань дослідження з побудовою системи удосконалення діагностики фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби. Дисертаційна робота відображає суть проведеного дослідження, зосереджує особливу увагу на теоретичній та практичній новизні. Сформульовані практичні рекомендації і наукова новизна важливості роботи, які містять нові моменти, отримані дисертантом вперше. Проведений дисертанткою аналіз літератури свідчить про значну кількість робіт, які присвячені проблемі фібриляції передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби, а наведений в дисертації аналіз джерел літератури показує вміння автора критично оцінювати та узагальнювати наявні наукові дані. Дисертанткою наведені визначальні клінічні фактори виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеного COVID-19 бстежені групи характеризувалася більшим ризиком тромбозів, який визначався за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc 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. 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. фібриляції передсердь. Проаналізований та висвітлений вплив системного запалення, яке 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 маркера серцевої недостатності, особливо виразне у хворих, в яких COVID-19 спровокувала появу ФП "de novo", чи сприяли її трансформації. 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. Хоча активізація військового наступу з боку агресора мала

сильніший вплив на перебіг аритмії, ніж перенесена коронавірусна хвороба у пацієнтів віком до 65 років, в порівнянні з більш старшими пацієнтами. 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 нащадків.

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

#### **Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення**

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

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді дисертанта на запитання.

1. Які основні супутні коморбідні патології Ви б виділили у пацієнтів з фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби ?
2. Які підходи до ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь після перенесеного COVID-19 Ви б виділили для впровадження в клінічну практику ?
3. Які групи антиаритмічних препаратів слід розглядати для покращення прогнозу у пацієнтів з ФП, які перенесли КХ ?

#### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертаційної роботи**

Результати дослідження Стасишеної О.В. є рекомендованими до впровадження в клінічну практику з метою покращення якості та тривалості життя пацієнтів із фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби. Визначено, що найбільш оптимальною тактикою підготовки до електричної кардіоверсії у пацієнтів з ФП, що перенесли КХ є терапія з накопиченням аміодарону, що вірогідно збільшує

ймовірність відновлення та збереження синусового ритму, що відновився. 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, самотні, і ті, хто не має нащадків.

Основні результати дослідження впроваджені в клінічну практику спеціалізованого відділення аритмій серця та електрофізіологічну лабораторію з рентгеноопераційною Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України”, в клінічну практику Державної установи “Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова» Національної академії медичних наук України”, в клінічну практику ТОВ “БАЗИСМЕД” м.Чернівці. Теоретичні і практичні аспекти отриманих результатів використовуються у навчальному процесі кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедри внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету. Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес підтверджено відповідними актами.

Практичні рекомендації стисло відображають основні результати дослідження, сформульовані чітко та конкретно, можуть бути застосованими в клінічній практиці на різних рівнях надання медичної допомоги.

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Стасишеної Оксани Василівни на тему «Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз» є оригінальним і складає 97 %.

**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:**

асистента кафедри кардіології

Національного університету

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика,

кандидата медичних наук



**Тетяна СИМАГІНА**

*[Handwritten signature of Tetiana Symagina]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*