

ВІДГУК

опонента, член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії НМУ імені О.О. Богомольця Руденка Костянтина Володимировича на дисертаційну роботу «Предиктори розвитку фібриляції передсердь в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після протезування аортального клапана» подану до захисту в спеціалізовану вчену раду PhD 11152 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Актуальність обраної теми

Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших форм порушень серцевого ритму в післяопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на клапанах серця, зокрема протезування аортального клапана. За даними сучасних досліджень, рання післяопераційна ФП (ПОФП) виникає у 20–40% таких пацієнтів і значно ускладнює перебіг післяопераційного періоду, підвищуючи ризик тромбоемболічних подій, серцевої недостатності, збільшуючи тривалість госпіталізації та загальну вартість лікування.

Незважаючи на значний прогрес у хірургії клапанів серця, проблема прогнозування розвитку ПОФП залишається актуальною. Визначення клінічних, лабораторних та інструментальних предикторів дозволяє не лише виявити пацієнтів групи високого ризику, але й своєчасно вжити профілактичних заходів, оптимізувати ведення хворих і покращити результати хірургічного лікування.

У зв'язку з цим, дослідження аспіранта Хассанзаде Г.Ф., щодо виявлення предикторів розвитку фібриляції передсердь у ранньому післяопераційному періоді після протезування аортального клапана є надзвичайно важливим та обґрунтованим з практичної та наукової точок

зору. Результати такої роботи мають потенціал вплинути на клінічну практику та сприяти зниженню частоти ускладнень у даній категорії пацієнтів.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота Хассанзаде Г.Ф. виконана на високому науковому рівні, що підтверджується публікацією результатів у 3 фахових виданнях, з яких 1 – у міжнародних журналах, індексованих у наукометричних базах. Апробація результатів відбулася на авторитетних міжнародних конференціях, що свідчить про міжнародне визнання наукової цінності роботи. Структура дисертації є логічною та збалансованою: робота викладена на 177 сторінках, містить 33 рисунки і 25 таблиць, що забезпечує наочність представлення результатів. Оформлення відповідає чинним вимогам МОН України, список літератури включає 239 джерела, переважно останніх років видання.

Розділ 1. Огляд літератури

Перший розділ виконано на належному науковому рівні, з урахуванням сучасних джерел інформації, що охоплюють як фундаментальні аспекти, так і результати останніх клінічних досліджень у галузі кардіохірургії та аритмології. Автор обґрунтовано висвітлює епідеміологію, патофізіологічні механізми розвитку фібриляції передсердь у післяопераційному періоді, а також основні чинники ризику виникнення цього ускладнення після протезування аортального клапана.

Позитивним моментом є логічна структура розділу, послідовний виклад матеріалу, що дозволяє сформувати цілісне уявлення про сучасний стан проблеми. Автор узагальнила дані щодо ролі віку, супутньої патології, типу оперативного втручання, змін у структурі передсердь, а також біохімічних та електрофізіологічних маркерів як потенційних предикторів розвитку ФП.

Окремо варто відзначити вміння критично аналізувати наукові джерела та виділяти суперечливі або недостатньо досліджені питання, що підкреслює наукову новизну й обґрунтованість подальшого дослідження.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження

Другий розділ детально описує дизайн дослідження – ретроспективне одноцентрове когортне дослідження, в яке було включено 282 пацієнта з аортальними вадами серця (196 пацієнтів з аортальним стенозом та 86 з аортальною регургітацією). Автор чітко визначає критерії включення та виключення, що забезпечує коректне формування вибірки та дозволяє досягти достовірних результатів у межах поставленої мети.

Особливо варто відзначити застосування обґрунтованого статистичного підходу: t-критерій Стюдента, критерій χ^2 (хи-квадрат), регресійний аналіз та ROC-аналіз. Такий набір методів свідчить про глибоке розуміння автором принципів статистичного аналізу та дозволяє комплексно оцінити фактори ризику розвитку фібриляції передсердь у післяопераційному періоді.

Загалом, розділ повністю відповідає науковим вимогам, демонструє глибоке розуміння автором принципів клінічної епідеміології та статистики, і створює надійну основу для подальшого аналізу результатів дослідження.

Розділ 3. Частота, терміни розвитку та тривалість фібриляції передсердь після протезування аортального клапана.

Розділ присвячений аналізу ключових клінічних характеристик фібриляції передсердь (ФП), що виникає в ранньому післяопераційному періоді після протезування аортального клапана. Автор ґрунтовно та послідовно висвітлює дані щодо частоти виникнення ФП, її середніх термінів дебюту та тривалості, що має важливе практичне значення для прогнозування та ведення пацієнтів після кардіохірургічного втручання.

Представлені результати викладені чітко та з належною статистичною обробкою. Автор не лише подає абсолютні та відносні показники частоти виникнення аритмії, але й проводить порівняльний аналіз між групами

пацієнтів, зокрема з ФП і без неї. Це дозволяє виявити закономірності щодо часу появи аритмії та її середньої тривалості, що може бути використано в клінічній практиці для оптимізації моніторингу та профілактики.

Згідно з отриманими даними, ФП виникла у 40,4% пацієнтів, що відповідає даним сучасної літератури та підкреслює актуальність проблеми. Графічне та табличне представлення даних додатково підсилює сприйняття інформації. Статистичний аналіз проведено на високому рівні із застосуванням відповідних методів: t-критерій, χ^2 -критерій, регресійний та ROC-аналіз, що свідчить про правильність обробки даних та достовірність зроблених висновків.

Автор демонструє добру обізнаність автора в темі, вміння працювати з клінічними та статистичними даними, а також чітке розуміння практичної значущості проблеми ФП після протезування аортального клапана.

Розділ 4. Вивчення предикторів розвитку фібриляції передсердь після протезування аортального клапана в пацієнтів з аортальним стенозом.

У цьому розділі автор приділяє належну увагу вивченню факторів, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів із аортальним стенозом після хірургічного втручання. Тема є актуальною, оскільки своєчасне виявлення предикторів ФП дозволяє проводити цілеспрямовану профілактику цього ускладнення, яке значно впливає на післяопераційний прогноз.

Автором з'ясовано, що достовірними предикторами розвитку ПОФП у пацієнтів із аортальним стенозом, яким було виконано протезування аортального клапана, є наявність ішемічної хвороби серця, помірної мітральної недостатності, хронічної хвороби нирок III стадії, COVID-19 в анамнезі, двостулкова структура аортального клапана, зменшення площі отвору аортального клапана $<0,75 \text{ см}^2$, збільшення об'єму лівого передсердя $>85,5 \text{ мл}$ та індексу об'єму лівого передсердя $>45,07 \text{ мл/м}^2$, зменшення рівня тромбоцитів крові $<210,5 \times 10^9 /\text{л}$, збільшення рівня глюкози крові $>6,05$

ммоль/л, тиреотропного гормону $>5,15$ мОд/л, креатиніну $>85,5$ ммоль/л та зменшенням швидкості клубочкової фільтрації $<51,9$ мл/хв. Використання серединної стернотомії як методу хірургічного доступу виявився достовірним і був пов'язаний із вищим ризиком розвитку ПОФП.

Особливу наукову цінність має побудова багатofакторної логістичної регресійної моделі прогнозування ризику розвитку фібриляції передсердь після протезування аортального клапана в пацієнтів із аортальним стенозом. Серед усіх аналізованих факторів автор виділила ті, котрі визначалися на доопераційному етапі клінічного, лабораторного та інструментального дослідження, а також мали прямий чи опосередкований зв'язок із розвитком ПОФП. Такими показниками були: структура аортального клапана, наявність мітральної недостатності, площа отвору аортального клапана, об'єм лівого передсердя, індекс об'єму лівого передсердя, рівень тромбоцитів, креатиніну, глюкози, тиреотропного гормону в сироватці крові,.

Розділ 5. Вивчення предикторів розвитку фібриляції передсердь після протезування аортального клапана в пацієнтів з аортальною регургітацією.

У цьому розділі автор послідовно та методично досліджує фактори, що можуть бути предикторами розвитку фібриляції передсердь (ФП) після хірургічного втручання у пацієнтів з аортальною регургітацією. Виділення цієї категорії хворих в окрему групу є цілком виправданим, з огляду на відмінності патофізіології, гемодинамічних змін та структурного ремоделювання серця при аортальній недостатності порівняно з аортальним стенозом.

Автор провів порівняльний аналіз між пацієнтами з ФП та без неї по всім ключовим параметрам, що дозволило виявити клінічно значущі відмінності та встановити можливі фактори ризику. До дослідження включено широкий спектр змінних — демографічні показники, клінічні характеристики, ЕКГ- та ЕхоКГ-параметри, лабораторні дані тощо.

Встановлені достовірні предиктори розвитку ПОФП у пацієнтів із недостатністю аортального клапана, яким було виконано його протезування, а саме: середній вік пацієнтів $>52,5$ років, наявність гіпертонічної хвороби, хронічної хвороби нирок, тютюнопаління, збільшення діаметру лівого передсердя $>45,5$ мм, його об'єму $>92,5$ см³, індексу об'єму лівого передсердя $>44,4$ мл/м², КДР ЛШ $>63,5$ мм, КДО ЛШ $>214,5$ мл, КДІ $>106,2$ мл/м², рівня тиреотропного гормону в крові $>5,95$ мОд/л та зменшення ШКФ $<99,8$ мл/хв. Серед інтраопераційних параметрів, котрі асоціюються з розвитком фібриляції передсердь після протезування клапана у пацієнтів із його недостатністю, є: використання серединної стернотомії, збільшення тривалості штучного кровообігу, тривалості перетискання аорти, тривалості операції та тривалості штучної вентиляції легень.

В даному розділі автор також побудувала окремо для даної групи пацієнтів багатофакторну логістичну регресійну модель, до якої у вигляді незалежних змінних була введена низка факторів, котрі при проведенні мультифакторного аналізу продемонстрували достовірний прямий чи опосередкований зв'язок із розвитком ПОФП. Такими показниками були: вік пацієнтів, наявність гіпертонічної хвороби, хронічної хвороби нирок, тютюнопаління, діаметр, об'єм та індекс об'єму лівого передсердя, КДР ЛШ, КДО ЛШ і КДІ, рівень тиреотропного гормону крові, швидкість клубочкової фільтрації, а також такі інтраопераційні параметри, як використання серединної стернотомії, тривалість штучного кровообігу, тривалість перетискання аорти, тривалість операції та тривалість штучної вентиляції легень.

Побудована логістична модель підкреслює важливість урахування у пацієнтів з аортальною регургітацією поєднання факторів, включених до моделі, як потенційних предикторів післяопераційної фібриляції передсердь (ПОФП), що обґрунтовує необхідність проведення профілактичних заходів.

Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Заклучний розділ присвячений глибокому аналізу отриманих результатів у контексті світової літератури. Автор комплексно підсумовує отримані результати, що дає можливість сформуванню цілісного бачення особливостей розвитку ФП у ранньому післяопераційному періоді після протезування аортального клапана. Окремо варто відзначити проведення 6-місячного спостереження, в ході якого у 21 з 114 пацієнтів було зафіксовано рецидиви ФП, тобто у 18,4%. Ці дані є важливими для оцінки довгострокового прогнозу і підтверджують необхідність тривалого моніторингу пацієнтів після операції.

Автор логічно узагальнює ключові показники: частоту виникнення ФП, часові характеристики її дебюту та тривалість, а також фактори, що виступають предикторами ризику. Також проведено порівняння підгруп пацієнтів з аортальним стенозом і аортальною регургітацією, що підкреслює різницю патогенетичних механізмів та клінічного перебігу ускладнень залежно від виду клапанної патології.

Позитивним моментом є акцент на практичному застосуванні отриманих результатів, зокрема, використання побудованих логістичних моделей для прогнозування ризику розвитку післяопераційної ФП, що дозволяє своєчасно визначати пацієнтів із підвищеним ризиком і планувати профілактичні заходи.

Розділ демонструє зрілість наукового мислення автора, її здатність до критичного аналізу та синтезу. Сформульовані висновки логічно випливають з отриманих результатів і повністю відповідають поставленим завданням.

У висновках дисертант здійснила теоретичне узагальнення та запропонувала новий підхід до вирішення важливого наукового завдання — ідентифікації предикторів ризику розвитку післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів із патологією аортального клапана після його протезування. Завдяки оптимізації методів оцінки ризику із застосуванням багатофакторної логістичної регресійної моделі вдалося підвищити прогностичну точність прогнозування виникнення цього ускладнення.

Практичні рекомендації, що випливають з роботи, є чіткими та обґрунтованими: рекомендується при підготовці до протезування аортального клапана рекомендовано використання багатофакторної моделі оцінки ризику розвитку ПОФП як додаткового критерію для визначення показань до призначення профілактичної медикації, а саме: при аортальному стенозі доцільним є застосування аміодарону пацієнтам із значенням 5-факторної моделі логістичної регресії оцінки ризику розвитку ПОФП $< -1,807$ балів, а при аортальній регургітації – із значенням 6-факторної моделі логістичної регресії $< -5,89$ балів.

Представлення даних у дисертації виконано на високому рівні. Автор раціонально використовує таблиці та графіки для ілюстрації статистичних результатів, а проміжні висновки наприкінці кожного розділу забезпечують чітку логіку викладу та систематизують ключові знахідки.

Ключовою перевагою роботи є наукова обґрунтованість фінальних висновків та практичних рекомендацій. Вони не є декларативними, а безпосередньо випливають з експериментальних даних та підтверджені застосуванням адекватних методів біостатистики. Сформульовані положення повністю вирішують поставлені завдання дослідження, відзначаються конкретністю і мають високу практичну цінність.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці, з них 2 статті віднесено до категорії «Б», 1- до категорії Scopus.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Наукова новизна дисертаційної роботи Хассанзаде Г.Ф. полягає в тому, що вперше в Україні проведено комплексне наукове дослідження,

присвячене виявленню предикторів розвитку фібриляції передсердь в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після протезування аортального клапана.

Вперше було:

- Уперше на основі порівняльного аналізу груп пацієнтів з аортальним стенозом та аортальною регургітацією вивчено клінічні, інструментальні та лабораторні предиктори розвитку ПОФП після протезування аортального клапана.
- Побудовано і апробовано багатофакторні логістичні регресійні моделі, які дозволяють з високою прогностичною точністю визначати ризик розвитку ПОФП у різних клінічних підгрупах пацієнтів.
- Встановлено, що комбінація окремих факторів ризику, зокрема показників ремоделювання передсердь, систолічної функції серця та демографічних характеристик, а також певних інтраопераційних показників мають більшу прогностичну цінність, ніж будь-який окремий параметр.
- Отримані дані доповнюють сучасні уявлення про патофізіологію та клінічні особливості розвитку ПОФП після протезування аортального клапана та можуть бути використані для персоналізованої оцінки ризику та планування профілактичних заходів у післяопераційному періоді.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Методологічний рівень дисертації заслуговує на високу оцінку. Дотримання принципів доказової медицини, використання сучасної аналітичної бази та робота з репрезентативним обсягом клінічних спостережень забезпечують високий ступінь достовірності отриманих даних. Усі наукові положення, висновки та рекомендації логічно впливають з

результатів дослідження, підтверджені коректним біостатистичним аналізом і є прямою відповіддю на поставлені у роботі завдання. Це надає результатам практичної цінності та дозволяє рекомендувати їх для впровадження з метою зменшення ПОФП і відповідно ускладнень, до яких вона може призводити.

Практичне значення одержаних результатів.

- На основі проведеного дослідження визначено найбільш інформативні клінічні, ехокардіографічні та демографічні предиктори ризику розвитку ПОФП у пацієнтів після протезування аортального клапана, що дозволяє своєчасно виявляти пацієнтів групи високого ризику.
- Розроблені багатофакторні логістичні моделі прогнозування ПОФП можуть бути впроваджені у клінічну практику як інструмент для індивідуалізованої оцінки ризику ще до операції, що дає змогу планувати відповідні профілактичні та терапевтичні заходи.
- Виявлено відмінності у структурі факторів ризику між пацієнтами з аортальним стенозом та аортальною регургітацією, що сприяє персоналізації післяопераційного ведення хворих залежно від типу клапанної патології.
- Проведене шестимісячне спостереження за прооперованими пацієнтами з оцінкою частоти рецидивів ФП дозволяє враховувати віддалені ризики аритмічних ускладнень та оптимізувати тактику їхнього подальшого кардіологічного нагляду.
- Отримані результати можуть бути використані у практиці кардіохірургів, анестезіологів, кардіологів та лікарів функціональної діагностики для удосконалення підходів до передопераційної оцінки ризику, і відповідно у зменшенні післяопераційних ускладнень та профілактиці ПОФП.

Подальше застосування результатів роботи має чіткий двовекторний напрям. В освітній площині вони стануть основою для оновлення навчальних програм для кардіологів в першу чергу та кардіохірургів. У клінічній практиці побудовані моделі є інструментом для виділення груп високого ризику ще до операції та використання медикаментозної терапії, щоб уникнути післяопераційних ускладнень, та планується до масштабування використання його на всі профільні медичні заклади України.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертанту. Прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. Які особливості перебігу та рецидивування фібриляції передсердь спостерігалися протягом 6 місяців після операції?
2. В які терміни після операції найчастіше виникає ПОФП? Чим це можна пояснити?

Висновок

Дисертаційна робота Хассанзаде Гасабех Фатеме «Предиктори розвитку фібриляції передсердь в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після протезування аортального клапана», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійним і завершеним науковим дослідженням із чітко вираженою новизною та теоретичною і практичною цінністю. Дисертант досягла заявленої мети, успішно виконала усі завдання та обґрунтувала висновки, представивши багатфакторну модель оцінки ризику розвитку ПОФП у пацієнтів після протезування аортального клапана

окремо для пацієнтів із аортальним стенозом та недостатністю. Основні результати відображені в ряді публікацій, які підтверджують вагомість виконаної роботи, тому загальна оцінка є позитивною.

Робота повністю відповідає критеріям актуальності, методологічної якості, наукової новизни та практичної значущості відповідно до пункту 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії (Постанова КМУ № 44 від 12.01.2022) і вимог оформлення дисертацій (Наказ МОН № 40 від 12.01.2017 в редакції 12.07.2019). Здобувач продемонструвала належний рівень наукової кваліфікації й може бути рекомендована до присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Опонент:

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

кафедри хірургії з курсом невідкладної

та судинної хірургії НМУ імені О.О. Богомольця

К. В. Руденко



Директор, з фах. наук,
професора, члена-кореспондента
НАМН України, засвідчую
власний секретар, з фах. наук,
Антон (Т. А. Антоненко)