

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора **Ташука Віктора Корнійовича**, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини Буковинського державного медичного університету на дисертаційну роботу **Стасишеної Оксани Василівни** на тему *“Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз”* представлену 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

Актуальність проблеми, яка висвітлена у даній роботі не викликає сумніву. Відомо, що порушення ритму є частим ускладненням у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби. Пандемія COVID-19 корелює з різким зростанням смертності, що особливо помітно серед старших верств населення, тих, хто найчастіше страждає від фібриляції передсердь (ФП) та супутніх захворювань. Повідомляється, що приблизно 20% пацієнтів із коронавірусною інфекцією мали ФП в анамнезі, а нові епізоди даного порушення ритму є частим ускладненням, особливо у пацієнтів із тяжкими випадками та реєструються, за різними даними, від 3,6 до 6,7% пацієнтів.

Деякі дослідження показали, що ФП, особливо вперше виникла, є незалежним предиктором гірших результатів. Погіршує якість життя хворих, призводить до підвищення смертності через поєднання з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень.

Причини вперше зареєстрованих пароксизмів ФП серед пацієнтів з COVID-19 актуалізують пошук нових напрямків у діагностиці і лікуванні,

припускають можливість впливу окиснювального стресу, дилатації передсердь, кальцієвого перевантаження, запалення та активації міофібробластів та інше, зрештою дане питання залишається дискусійним.

Тому вкрай актуальним є пошук відповідей на запитання щодо асоціації, взаємовпливу та особливостей перебігу ФП після перенесеної коронавірусної інфекції для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

При виконанні дисертаційної роботи авторкою використані сучасні методи дослідження. Загальний обсяг проведених досліджень, застосовані методики, результати статистичної обробки даних, представлені дисертанткою, дозволяють стверджувати про достатню міру обґрунтованості та достовірності основних положень дисертації й отриманих даних.

Результати науково-дослідної роботи повністю відображені в 45 наукових праць, з них: 6 статей у наукових фахових виданнях України, перелік яких затверджений Міністерством освіти і науки України, що індексується в наукометричній базі Scopus, Web of Science (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 патенти.

Основні положення дисертаційної роботи обговорені та представлені на науково-практичних конференціях: XI Науково – практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів (19-21.05.21); XXII Національний конгрес кардіологів України (21-24.09.21), присуджене III місце у конкурсі «Молоді вчені»; Конгрес Європейської асоціації серцевого ритму (European Heart Rhythm Association) (м. Копенгаген (Данія), 3-5.04.22); Конгрес Асоціації серцевої недостатності (Heart Failure 2022) (м. Мадрид (Іспанія), 21-24.05.22); 8-ма конференція Європейської організації інсульту (8 European Stroke Organisation) (м. Ліон (Франція), 04-06.05.22); 31-а наукова зустріч Європейського товариства гіпертензії (31 European Meeting on Hypertension Cardiovascular Protection (European Society of Hypertension) (Афіни (Греція) 17-

20.06.22); Конгрес Європейської асоціації кардіологів (European Society of Cardiology) (м. Барселона (Іспанія), 26-29.09.22); 3-тя Всесвітня конференція з кардіології (3 Edition of Cardiology World Conference) 4-15.09.22); XII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів (18-20.05.22); Науково-практична конференція Громадської організації «Українське товариство радіаційних онкологів» з міжнародною участю «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні» (м. Львів, 21-22.09.22); XXIII Національний конгрес кардіологів України (20-23.09.22), присуджене II місце у конкурсі «Молоді вчені»; Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології» (м.Київ, 3.11.22); Науково-практична конференція «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану» (м. Київ, 2-3.03.23); Конгрес Європейської асоціації серцевого ритму (European Heart Rhythm Association) (м. Барселона (Іспанія), 16-18.04.23); 9-та конференція Європейської організації інсульту (9 European Stroke Organisation) (м. Мюнхен (Німеччина), 24-26.05.23); 31-а наукова зустріч Європейського товариства гіпертензії (32 European Meeting on Hypertension Cardiovascular Protection (European Society of Hypertension) (Мілан (Італія) 23-26.06.23); XIII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності «Актуальні питання діагностики та лікування серцевої недостатності у світі в Україні» (м. Київ, 5-6.04.23), присуджене I місце у конкурсі «Молоді вчені»; XIII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України (м. Київ, 18-19.05.23), присуджене I місце у конкурсі «Молоді вчені»; XXIV Національний конгрес кардіологів України (м.Київ, 19-22.09.23); Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Сучасні аспекти розвитку персоналізованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє» (м. Київ, 1-2.11.23); Науково-практична конференція «Військова та цивільна

медицина – принципи взаємодії», присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска (м.Київ, 5-6.03.24).

Дисертаційне дослідження виконувалося на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (в 2024 р.) та в ДУ «ННЦ “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска” НАМН України» (в 2020-2024 рр.) в рамках комплексних науково-дослідних робіт відділу клінічної аритмології та електрофізіології «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. Дисертантка є співвиконавицею обох зазначених тем.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях полягала у вирішенні завдання з метою удосконалення прогнозування перебігу та обґрунтування підходів до ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) на основі оцінювання вихідних клініко-інструментальних характеристик та лабораторних даних, включаючи 6-ти місячне проспективне спостереження.

Дисертанткою проаналізовано частоту поширеності фібриляції передсердь у пацієнтів, які були госпіталізовані у спеціалізоване відділення аритмій серця, в тому числі проведено визначення частки вперше виявлених епізодів даної аритмії після перенесеної коронавірусної хвороби. Визначено особливості клінічного перебігу, наявності коморбідностей, показників гемодинаміки, ознак електричної нестабільності міокарда та вегетативного балансу, маркерів системного запалення, стану гуморального та клітинного імунітету, електролітів та обміну ліпідів. Виділені найважливіші клініко-

інструментальні та лабораторні предиктори як появи, так і змін перебігу фібриляції передсердь після COVID-19, включаючи 6-ти місячний прогноз перебігу. Доведений значний вплив затримки в початку наданні медичної допомоги із приводу даного порушення ритму. Дослідженні значення результатів основних показників черезстравохідної ехокардіографії, холтеровського моніторування електрокардіограми, лабораторних досліджень у пацієнтів з ФП після перенесеної коронавірусної хвороби. Проаналізована ефективність медикаментозної та електричної кардіоверсії та вплив лікування на 6-ти місячний прогноз. Визначені рівень депресії та тривоги у пацієнтів з фібриляцією передсердь, які перенесли COVID-19, в тому числі після початку повномасштабного вторгнення, та фактори, що на них впливали.

4. Наукова обгрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, є науково обгрунтованими, зробленими на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів, повністю відповідають меті і завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Дисертанткою опрацьована достатня кількість літературних джерел (усього 255, у тому числі – 229 закордонних), що дозволило провести реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі не дослідженні та суперечливі питання. Ретельно підібрані клінічні групи пацієнтів. У ході дослідження в роботу було включено 248 осіб: 165 пацієнтів з ФП (116 основної групи і 49 1-ї контрольної групи), 22 пацієнта зі шлуночковою екстрасистолією та передсердною екстрасистолією (2-ї контрольної групи), 41 пацієнт з іншими порушеннями ритму та провідності серця, що були виявлені в ході скринінгового дослідження і в основну частину роботи не увійшли 20 практично здорових людей (3-ї контрольної групи). За розподілом у відсотках пацієнтів із певними формами ФП групи обстежених пацієнтів були співставними. Дослідження виконані з дотриманням основних

положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.).

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Науково-дослідна робота виконана на високому науково-методичному рівні відповідно до структурних та календарних планів проведення наукового дослідження, на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних клінічних методів, повної статистичної обробки отриманих даних.

Детально розроблений та методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив авторці отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, які повністю відповідають поставленій меті. Усім пацієнтам від моменту надходження в клініку здійснювали загально-клінічне обстеження, що передбачало збір анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, вимірювання зросту, маси тіла, офісне вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, реєстрацію ЕКГ в 12-ти стандартних відведеннях. Проводилося холтерівське моніторування ЕКГ з оцінкою варіабельності серцевого ритму (ВСР), черезстравохідна та трансторакальна ехокардіографія, коронароангіографія, електрофізіологічне дослідження, магнітно-резонансна томографія. Пацієнтам проводилися наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (в якому оцінювалися показники рівнів калію, натрію, загального білірубіну, АСТ, креатиніну, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів), рівень С-реактивного білка, ревматоїдного фактору, D-дімеру, імуноглобулінів М та G до COVID-19. Для оцінки рівнів тривоги та депресії використані опитувальники, шкали тривоги та депресії Hospital Anxiety and Depression Scale. Статистична обробка і аналіз даних проведено з використанням сучасних методів та системного підходу за відповідних комп'ютерних програм.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження

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.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес підтверджено відповідними актами.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація оформлена відповідно до вимог до дисертаційних робіт; складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, віддалених результатів 6-ти місячного спостереження, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 53 таблицями і 22 рисунками. Список використаних джерел включає 255 найменувань, з них 26 кирилицею та 229 латиницею.

У **вступі** викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета, завдання, визначені об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження. Вступ оформлено за загальноприйнятою схемою.

У **першому розділі** “Коронавірусна хвороба. порушення ритму. фібриляція передсердь”, який сформований чотирма підрозділами, наведені

сучасні літературні дані стосовно теми дослідження. Проведений дисертанткою аналіз літератури надає ретроспективні дані про поширення фібриляції передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби, складнощі у визначенні етіологічного чинника та змін перебігу вже існуючого даного порушення ритму, актуальності вивчення проблематики лікування даної когорти хворих. Дисертантка описує сучасні уявлення щодо особливостей клінічного перебігу вказаного вище порушення ритму у пацієнтів після COVID-19. Наводяться дані щодо механізмів розвитку та взаємного обтяження, акцентується увага 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.

У *другому розділі* дисертації *“Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та методи дослідження”*, який складається з двох підрозділів, представлена клінічна характеристика, дизайн та програма дослідження. Матеріал викладений в доступній для сприйняття формі. Детально описані клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, а також - методика статистичного аналізу.

У *третьому розділі* *“Результати аналізу демографічних та клініко-анамнестичних даних обстежених пацієнтів”* авторкою наведені визначальні клінічні фактори виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів після перенесеного COVID-19. Проаналізовані групи пацієнтів характеризувалася більшим ризиком тромбозів, який визначався за шкалою CHA₂DS₂-VASc, та вищим ризиком кровотеч, який досліджений 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”* продемонстровані ознаки електричної нестабільності

передсердь у пацієнтів з ФП “de novo” (пацієнти в яких ФП з’явилась після перенесеної коронавірусної хвороби) та у пацієнтів, в яких погіршився перебіг даної аритмії після COVID-19. Встановлено, що на погіршення перебігу фібриляції передсердь одним із визначальних факторів детермінації був підвищений вплив симпатичної нервової системи. Вказано, що симпатоадреналова активація корелювала із гіршим перебігом аритмії та у пацієнтів із вперше зареєстрованими пароксизмами ФП.

У п’ятому розділі “Результати лабораторних досліджень обстежених хворих” авторкою описана роль системного запалення, як одного із можливих факторів впливу на виникнення нових пароксизмів ФП та погіршення вже існуючого порушення ритму. Визначено, що підвищенні рівні маркеру серцевої недостатності (NT-proBNP), особливо чітко контрастують у хворих із ФП “de novo” та у пацієнтів із даною аритмією, що зазнала трансформації. Зміни з боку імунної системи визначені 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” дисертанткою описані наступні предиктори погіршення перебігу фібриляції передсердь після виписки із клініки до/після повномасштабного вторгнення. Особи жіночої статті були більш дисципліновані та 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.

У розділі “Узагальнення результатів дослідження” авторка надає аналітичне узагальнення попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. Даний розділ містить обговорення отриманих даних та їхнє порівняння із існуючим світовим досвідом та результатами клінічних та експериментальних досліджень; визначає наукову новизну і практичну

значущість проведеного дослідження. Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану дисертанткою в результаті проведених власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. З урахуванням результатів дослідження дисертантка пропонує не зволікати із наданням своєчасної допомоги пацієнтам із порушенням ритму після перенесеної коронавірусної інфекції з метою запобігання формування та покращення перебігу фібриляції передсердь. У пацієнтів із персистуючою формою ФП, як найбільш ефективну, слід розглядати електричну кардіоверсію. З метою утримання позитивного ефекту від проведення даної процедури, а саме відновлення синусового ритму, слід розглядати накопиченням аміодарону. Для покращення прогнозу пацієнтів з ФП слід використовувати антиаритмічні препарати, такі як: аміодарон, флекаїнід, бета-адреноблокатори, та із препаратів “up-stream” терапії – статини. Враховуючи, підвищення рівня депресії та тривоги особливої уваги та психологічної підтримки потребують пацієнти молодше 65 років, самотні, і ті, хто не має дітей чи онуків.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертацій запитання до здобувана.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.
Побажання:

1. Огляд літератури слід було б закінчити підсумком стосовно наявних та невирішених питань лікування хворих з фібриляцією передсердь після перенесеної коронавірусної хвороби.

2. В окремих рисунках бракує цифрових значень та показника вірогідності різниці.

3. У висновку 8 бракує цифрового (абсолютні чи відносні значення) підтвердження положень.

4. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні огріхи.

Слід відмітити, що всі зауваження носять дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від роботи.

У ході рецензування роботи виник ряд запитань:

1. Який вплив мала, згідно Вашого дослідження, супутня хронічна ішемічна хвороба серця на виникнення фібриляції передсердь “de novo”?

2. Яким чином у вашому дослідженні визначалася електрична нестабільність міокарда та якій групі пацієнтів вона була більш притаманна?

10. 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 %.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Стасишеної Оксани Василівни “Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз” є завершеним науковим дослідженням, яке вдосконалює наукові уявлення в галузі клінічної кардіології, зокрема сприяє покращенню 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 Оксани Василівни 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 заслугоує присудження їй наукового ступеня доктора філософії за фахом 222 "Медицина".

Офіційний опонент спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.177:

**Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та спортивної
медицини Буковинського державного
медичного університету, Заслужений лікар
України, д.мед.н., професор**



Віктор ТАЩУК

Підпис д.мед.н., професора В.К. Тащука підтверджую.

Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету



З. О. Гречило Леоніда