

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету ПОТАБАШНЬОГО В.А. на дисертаційну роботу ПОДЛУЖНОГО Сергія Георгійовича на тему: «ВПЛИВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ НА ПЕРЕБІГ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ», подану до спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за спеціальністю «14.01.11 – кардіологія»**

**Актуальність теми дослідження.** Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найбільш поширених аритмій серця, яка пов'язана з розвитком серцевої недостатності та тромбоемболічних ускладнень. Серед нозологій, асоційованих з неклапанною ФП, домінуюче місце займає ішемічна хвороба серця (ІХС) і гіпертонічна хвороба (ГХ), а також їх поєднання. На сьогодні уявлення про ФП пов'язують з розвитком метаболічних, запальних, ішемічних, склеротичних змін лівого передсердя, які покладено в основу концепції передсердної кардіоміопатії. Значну роль в розвитку ФП відводиться порушенням нейрогуморальної і нейрогормональної регуляції. Досить стрімкого розвитку набуло дослідження генетичних чинників у розвитку ФП. Останнім часом велика увага приділяється якомога ранньому виявленню ФП. Особливе місце має діагностика і лікування пароксизмальної ФП, при якій застосування стратегії відновлення синусового ритму відіграє провідну роль. Задача лікування пароксизмальної ФП полягає не лише у відновленні синусового ритму, а й попередженні її рецидивів, які наближають перехід у персистуючу і особливо постійну форму. З цією метою застосовуються не лише антиаритміки, а й різні препарати так званої «up-stream»-терапії. Остання включає антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, статинів, омега-3 поліненасичених кислот тощо. Виникає питання відносно персоніфікації «up-stream»-терапії. Зокрема, необхідні уточнення при виборі між інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів

ангіотензину-II 1 типу, оскільки комбінація цих препаратів протипоказана. В цьому напрямку в значній мірі сподівання пов'язані з фармакогенетичними дослідженнями. Тому вважаю, що дисертація Подлужного С.Г. є актуальною і своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до плану науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з запальними хворобами легень і суглобів як прояви коморбідності традиційних і додаткових факторів кардіоваскулярних подій, механізми розвитку та лікування» (номер державної реєстрації 0115U000658). Дисертант був співвиконавцем цієї роботи.

### **Особистий внесок здобувача у виконання роботи**

При аналізі представлених матеріалів (дисертація, автореферат, публікації) та безпосередньому спілкуванні з дисертантом Подлужним С.Г. можна зробити висновок, що здобувач за участю наукового керівника обґрунтував доцільність роботи, самостійно виконав інформаційно-патентний пошук, розробив дизайн дослідження, провів клініко-функціональні дослідження, які включали аналіз анамнезу захворювання та клінічного перебігу, клінічного спостереження протягом 6 міс. та обстеження хворих через 1 та 6 місяців, провів математичну статистичну обробку одержаних результатів, написав і оформив всі розділи дисертаційної роботи, сформулював висновки, визначив наукову новизну й практичну значимість отриманих у роботі результатів, а також оформлення дисертації та автореферату. У спільних публікаціях дисертант не використовував ідей співавторів.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовано у дисертації, їхня вірогідність.**

Дисертант Подлужний С.Г. отримав дозвіл комітету з біоетики ЗМАПО на проведення дослідження у відповідності до принципів Гельсинської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України (протокол №7 від 11.10.2018 року). Пацієнтами підписана

інформована згода на участь у дослідженні. За дизайном це відкрите, проспективне впродовж 6 місяців, моноцентрове порівняльне клінічне дослідження в паралельних групах пацієнтів. Приоритетним напрямом роботи дисертант визначив вивчення предикторів рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь (ФП). Правильно визначено критерії включення і виключення з дослідження. Дослідження складалося з двох етапів: перший – відбір хворих відповідно з критеріями включення, формування груп хворих та їх вихідне клініко-інструментальне, біохімічне, лабораторне дослідження, порівняння між групами хворих на пароксизмальну і постійну ФП та контрольною групою, статистичний аналіз; другий – порівняльне дослідження ефективності лікування пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ периндоприлу з лосартаном на тлі однакової базисної терапії (бісопролол, аторвастатин, ривароксабан) впродовж 6 місяців з подальшою повторною оцінкою клініко-інструментальних, біохімічних і лабораторних показників та статистичним аналізом. Результати дослідження, що відображені в дисертації, базуються на комплексному клінічному, лабораторному та інструментальному обстеженні 176 хворих на хронічну ІХС у поєднанні з ГХ, які мали рецидиви пароксизмальної ФП, 35 хворих з постійною ФП, що є достатнім. Діагностику хронічної ІХС проводили згідно Наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року з урахуванням гайдлайну Європейського кардіологічного товариства (ЄКТ) з хронічних коронарних синдромів 2019 року. Дисертант використовував керівництво з АГ ЄКТ. Діагностику і лікування ФП проводили згідно наказу МОЗ України №597 від 15.06.2016 року.

Усіх хворих на ІХС у поєднанні з ГХ в залежності від форм ФП поділено на 2 групи: першу (основну групу) склали хворі з рецидивуючою пароксизмальною ФП (n=176) віком від 55 до 64 років, , другу (групу порівняння) – хворі з постійною ФП (n=35) віком від 59 до 66 років. Всього у дослідженні прийняли участь 51,16 % чоловіків та 48,9% жінок. Отже, пацієнти правильно підібрані за критеріями включення, виключення і поділені на групи з достатньою кількістю пацієнтів у кожній. Методи дослідження є адекватними поставленим меті та завданням, які окрім клінічного обстеження включали ехокардіографію,

холтерівське моніторування ЕКГ, біохімічні методи визначення добової екскреції катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін), метаболітів оксиду азоту (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>); імуноферментні методи дослідження альдостерону, ангіотензину II та генетичне визначення поліморфізму генів (AGTR1, AGT, NOS3). Розраховували ризику тромбоемболічних і геморагічних ускладнень за шкалами CHA2DS2-VASc і HAS-BLED відповідно, а також тяжкість симптомів ФП за шкалою EHRA. Дисертант порівнював зміни нейрогуморальних систем у пацієнтів з рецидивуючою пароксизмальною ФП з такими при постійній ФП. У пацієнтів з рецидивуючою пароксизмальною ФП дисертант застосовував стратегію відновлення синусового ритму за допомогою фармакологічної і електричної кардіоверсії. Після кардіоверсії в якості «up-stream»-терапії на тлі базисної терапії БАБ, статинами, ривароксабаном призначалися периндоприл або лосартан і визначали їх ефективність в попередженні рецидивів пароксизмальної ФП в залежності від профілю поліморфізму генів (AGTR1, AGT, NOS3). Тривалість лікування становила 6 місяців, що є достатнім для отримання достовірної відповіді на досягнення клініко-параклінічних результатів та оцінки ефективності лікування.

Застосовано диференційовані статистичні методи дослідження, що дозволило отримати достовірні результати, відображені в дисертації. Висновки, що наводить дисертант в роботі, повністю відповідають задачам дослідження, поставлених на початку.

Таким чином, проведений вище аналіз дає можливість вважати, що дисертація Подлужного С.Г. виконана на достатньо високому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Дисертаційна робота Подлужного А.В. містить наукову новизну, яка полягає в подальшому розвитку нейрогуморальної концепції рецидивуючого перебігу фібриляції передсердь при ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Встановлена роль медіаторів симпатoadреналової системи і РААС (ангіотензин II, альдостерон) в комплексі з поліморфізмами генів ангіотензину –II (AGT) та

рецепторів до ангіотензину-II 1 типу (AGTR1) в розвитку рецидивів пароксизмальної фібриляції передсердь, визначена їх предикторна цінність щодо прогнозування рецидиву аритмії. Дисертантом розроблена мультиваріантна модель логістичної регресії щодо рецидиву аритмії незалежним предиктором у хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою достовірно виявлено ангіотензин II з чутливістю 58,33 % та специфічністю 76,47 %, при цьому при рівні вище 827,78 пг/мл збільшується відносний ризик рецидиву аритмії в 2,53 рази, а при поєднанні з алельним геном С поліморфізму A1166C відносний ризик збільшується у 2,95 рази. За сумою метаболітів оксиду азота встановлено порушення ендотеліальної функції, яке поступово поглиблювалося зі збільшенням класу EHRA. Встановлено зв'язок деяких нейрогуморальних медіаторів та генетичних поліморфізмів з профілем ремоделювання лівих відділів серця. Визначено, що більш виражене достовірне зниження, за період спостереження 6 місяців, ризику рецидива ФП, відбулося у хворих з С алелем поліморфізму A1166C, які застосовували комбіновану терапію з лозартаном.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Обґрунтовано з метою попередження рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою в комплексному лікуванні в якості «up-stream»-терапії призначення периндоприлу або лосартану, які мають зіставну ефективність. Якщо виявлено алельний ген С A1166C ангіотензинового рецептора 1 типу лосартан має більший протективний ефект відносно рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь.

Розроблені дисертантом рекомендації є важливими в кардіологічній практиці на амбулаторному і стаціонарному рівнях медичної допомоги, які слід широко впровадити в Україні.

### **Апробація та впровадження результатів дисертації**

Результати дисертаційної роботи Подлужного С.Г. достатньо повно представлено і обговорено на 9 науково-практичних конференціях, у тому числі на міжнародному рівні.

Апробація дисертації проведена на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології; внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації; кардіології; медицини невідкладних станів ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 7 від 22 жовтня 2020 року).

Результати роботи впроваджені в практику кардіологічних відділень: КНП «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради; КНП «Міська лікарня № 9» Запорізької міської ради; КНП «Міська лікарня № 4» Запорізької міської ради; КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради; КНП «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Криворізької міської ради, КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр» Полтавської обласної ради.

Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах кардіології; терапії, клінічної фармакології та ендокринології; внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

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

Дисертаційна робота написана українською мовою, обсягом 201 сторінок машинопису, і складається із вступу, розділу матеріали і методи дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 247 найменувань (36 кирилицею та 211 латиницею). Робота ілюстрована 13 рисунками і 73 таблицею. Окрім цього є анотація і 2 додатки.

У вступі за традиційною схемою представлено актуальність, зв'язок роботи з науковими програмами, мету, завдання, методи дослідження, наукову новизну,

практичну значимість впровадження результатів дослідження, апробацію дисертації, публікації та структуру і обсяг дисертації.

**Розділ 1.** Огляд літератури складається з 5 підрозділів, займає 31 сторінку, в яких проведено аналіз сучасних вітчизняних і міжнародних публікацій з питань про розвиток та перебіг фібриляції передсердь (ФП), ролі активації ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової системи при ФП, значення поліморфізму генів, що регулюють зазначені нейрогуморальні системи, структурно-функціональні зміни серця і порушення гемодинаміки при ФП, а також підходи до лікування пароксизмальної ФП у пацієнтів з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ). Проведено ретельний аналіз сучасних стандартів, протоколів і рекомендацій з діагностики і лікування пароксизмальної ФП при ІХС у поєднанні з ГХ за принципами доказової медицини з вказанням першоджерел.

**Розділ 2.** Матеріали і методи дослідження представлено на 24 сторінках, складається з 2 підрозділів, в яких ретельно представлено дизайн дослідження, критерії включення і виключення, деталізовано клінічну характеристику пацієнтів, методи дослідження (інструментальні, лабораторні, біохімічні), лікування і методи статистичного аналізу.

**Розділ 3.** Відображає результати дослідження нейрогуморальних систем у пацієнтів з пароксизмальною ФП у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ, які отримані дисертантом, займає 21 сторінку. Дисертант провів аналіз залежності активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за рівнями альдостерону, ангіотензину II, симпато-адреналової системи (САС) (екскреція з сечею ДОФА, дофаміну, адреналіну, норадреналіну), метаболітів оксиду азоту нітритів і нітратів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ . Дані показники порівнювались між пацієнтами з пароксизмальною і постійною ФП та контрольною групою, а також в залежності від тяжкості симптомів ФП за шкалою EHRA. Слід підкреслити, що дисертант визначав зв'язок між зазначеними вище показниками з поліморфізмом генів ангіотензину-II T174M гена AGT, AT-рецепторів 1 типу A1166C гена AGTR1 та гену NO-синтази T786C гена NOS3 в групах гомозигот і гетерозигот. Це дозволило автору встановити

достовірний вплив нейрогуморальних факторів на ризик рецидиву пароксизмальної ФП у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ.

**Розділ 4.** Присвячено аналізу зв'язків між медіаторами нейрогуморальних систем, добової екскреції катехоламінів і метаболітів оксиду азоту з внутрішньоосцевою гемодинамікою при пароксизмальній фібриляції передсердь у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ. Займає 29 сторінок. У даному розділі дисертант представив результати визначення залежності змін внутрішньосерцевої гемодинаміки і профілю ремоделювання лівого шлуночка з активністю РААС, САС, метаболітами оксиду азоту, а також поліморфізмом генів ангіотензину-II, АТ-рецепторів 1 типу та гену NO-синтази.

**Розділ 5.** Відображає аналіз впливу комбінованої терапії на перебіг пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ. Складається з 2 підрозділів, в яких представлено динаміку досліджуваних структурно-функціональних показників лівого шлуночка під впливом лікування та предиктори і ризики рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у даного контингенту пацієнтів. Розділ займає 19 сторінок.

**Розділ 6.** На 17 сторінках представлено обговорення отриманих результатів дослідження, в якому в стислій формі, але ретельно проаналізована суть отриманих результатів у зіставленні з літературними даними і власним досвідом, що дозволило вирішити актуальну задачу кардіології – удосконалити стратифікацію ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою і обґрунтувати медикаментозну корекцію.

У цілому глави особистих досліджень написані чітко, послідовно, достатньо ілюстровані, а **висновки і практичні рекомендації** логічно витікають із отриманих даних і статистично достовірних результатів. Вивчення дисертаційної роботи, публікацій і особисте спілкування свідчить про достатньо високий рівень теоретичної підготовки здобувача Подлужного С.Г. Дисертант глибоко обізнаний з результатами наукових досліджень інших учених із зазначених у дисертації наукових проблем та їх порівнянності з результатами власного наукового дослідження. Автореферат за основним змістом є аутентичним дисертації.



## **Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових робіт: у 6 статтях, з них 4 у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у закордонному виданні та 2 тезах доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

В опублікованих працях викладені основні положення дисертаційного дослідження. На підставі представлених відомостей чітко відображено особистий внесок здобувачки в праці, опубліковані та розроблені разом зі співавторами.

## **Зауваження щодо змісту дисертації**

У цілому дисертація справляє хороше враження, відповідає сучасним вимогам ДАКу. Місцями зустрічаються русизми, повтори, невдалі формулювання. Деякі таблиці можна було б перетворити в графіки для більш легкого сприйняття. Але це ні в якій мірі не зменшує цінності роботи.

У процесі вивчення і аналізу матеріалів дисертації в порядку дискусії до дисертанта виникли наступні питання:

1. Чи досягали Ви контрольованого перебігу гіпертонічної хвороби, враховуючи те, що при лікуванні антикоагулянтами підвищений рівень артеріального тиску є фактором ризику кровотечі за шкалою HAS-BLED?
2. Через який час після фармакологічної або електричної кардіоверсії Ви виконували доплерехокардіографію, враховуючи те, що не відразу відновлюється скоротлива функція лівого передсердя і його розміри?
3. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця епізоди ішемії міокарда є одним з факторів ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь. Чи вивчали Ви наявність такого зв'язку і конкретизуйте яку антиішемічну терапію призначали?
4. Як Ви пояснюєте різницю в дії периндоприлу і лосартану з урахуванням генетичного поліморфізму генів, що кодують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи?

## Висновок

Дисертаційна робота Подлужного Сергія Георгійовича «Вплив нейрогуморальних факторів на перебіг пароксизмальної фібриляції передсердь у хворих із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11 – кардіологія», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій проведено теоретичне узагальнення та запропоновано новий підхід до вирішення актуального питання кардіології, а саме удосконалення стратифікації ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою та обґрунтовано медикаментозну корекцію. За рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю дисертація відповідає вимогам п.11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" ДАК України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567(зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року), щодо кандидатських дисертацій, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Опонент

Завідувач кафедри

терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО

Дніпровський державний медичний університет

д.мед.н., професор

Потабашній В.А.