

ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук Ковальової Ольги Миколаївни на дисертаційну роботу Пивовар Сергія Миколайовича на тему «Оптимізація прогнозування перебігу та ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою тиреоїдною патологією», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби (222 — Медицина)

Актуальність роботи.

Патологія серцево-судинної системи є вкрай важливою медичною, соціальною та економічною проблемою сучасного суспільства внаслідок прогресуючого розвитку прогностично несприятливих ускладнень, в першу чергу серцевої недостатності (СН), що завершується інвалідізацією та передчасною смертністю хворих. Епідеміологічні та клінічні дослідження демонструють, що значний вклад в загальну кардіальну захворюваність вносить ішемічна хвороба серця, що є надбанням людей здебільше старших вікових груп. Характеристикою цих хворих є наявність сполучення декількох захворювань, що обумовлює внаслідок феномена синергизму формування структурно-функціональних порушень серця, які трансформуються у клінічний синдром СН. Серед коморбідної патології, що здійснює негативний вплив на клінічний перебіг ІХС, слід відзначити дифузний нетоксичний зоб та автоімунний тиреоїдит. Саме при поєднанні цих захворювань є ціла низка дискусійних питань стосовно значущих патогенетичних компонентів, предикторів перебігу та вибору лікувальної тактики СН за умов тиреоїдної патології. Тому представлена дисертація Пивовар С.М., яка присвячена вивченню особливостей формування СН при синтропії ішемічної хвороби серця та патології щитоподібної залози, визначенню прогностичних гормональних

профілів несприятливого варіанту клінічного перебігу СН, оптимізації лікування хворих з використанням новітніх досягнень фармакогенетики, є актуальною та науково обґрунтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом трьох науково-дослідних робіт відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»: «Встановити особливості застосування β -адреноблокаторів в лікуванні хворих з серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β -адренорецепторів» (державний реєстраційний номер 0113U001141) (2013-2015 рр.), «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (державний реєстраційний номер 0116U003038) (2016-2018 рр.), «Розробити фармакогенетичні методи профілактики декомпенсації серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та дисфункцію щитоподібної залози» (державний реєстраційний номер 0119U001071) (2019-2021 рр.).

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Дизайн дослідження характеризується грамотним вибором пацієнтів для отримання результатів згідно поставлених в дисертаційній роботі завдань і включає 218 хворих з СН ішемічного генезу і супутньою тиреоїдною патологією та 163 хворих з СН без захворювань щитоподібної залози. Обсяг груп у дослідженні відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки достовірності результатів. Верифікацію діагноза ішемічної хвороби серця, СН, нетоксичного дифузного зоба, аутоімунного тиреоїдита проводили відповідно до класифікаційних міжнародних та національних протоколів. Для наукового пошуку з метою реалізації мети дослідження, окрім протокольних методів обстеження, дисертант використовував сучасні високоінформативні методи: імуноферментні для

визначення функціонального стану щитоподібної залози, технологію ланцюгової полімеразної реакції для аналізу алельних поліморфізмів генів адренорецепції

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно до сучасних вимог для медико-біологічних досліджень з використанням пакету комп'ютерних програм з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу, що відповідають критеріям доказової медицини. Генетико-епідеміологічний аналіз виконано за допомогою on-line програми SNPStats.

Дисертаційна робота Пивовар С.М. представляє собою комплексне дослідження, в якому розроблена концепція ідентифікації прогностичних маркерів клінічного перебігу СН у хворих на ішемічну хворобу серця за умов сполучення з тиреоїдною патологією та запропонована схема індивідуалізації лікування СН у цієї категорії хворих на підставі вивчення гормональних та генетичних чинників.

В роботі послідовно викладається науковий матеріал, детально описані та обговорені основні положення з наведенням посилань на бібліографічні джерела інформації, що було використано. Одержані результати є репрезентативними та статистично вірогідними. Сформульовані в дисертаційній роботі висновки відповідають поставленим меті та завданням, відображають результати дисертації.

Практичні рекомендації обґрунтовані та мають клінічне значення для професійної діяльності лікарів-терапевтів, сімейних лікарів, до яких в першу чергу звертаються хворі з поєднаною патологією.

Ключові положення та результати дисертаційної роботи було широко представлено на вітчизняних та закордонних медичних форумах, здійснено впровадження одержаних результатів у практику закладів охорони здоров'я України, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень і висновків роботи.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів.

Наукове значення представленої роботи полягає в тому, що здобувач зосередив свою увагу на коморбідній патології, яка в наш час уявляє глобальний медичний феномен і є характеристикою сучасної популяції. Найбільш дискусійними для клініки внутрішніх хвороб виглядають проблеми прогнозування перебігу та лікування СН ішемічного генезу та патології щитоподібної залози, що було обрано здобувачем для наукової розробки. Завдяки вибору адекватних клініко-інструментальних методів дослідження отримано статистично переконливі докази несприятливих ефектів супутніх захворювань щитоподібної залози на прояви СН: високий відсоток хворих з IV функціональним класом, із ФВ ЛШ менше 40%, II типом діастолічної дисфункції та підвищеним ризиком повторної госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією, що безумовно представляє наукову новизну. Приоритетним напрямком слід вважати обґрунтування здобувачем виділення окремого кваліфікаційного варіанту у вигляді синдрому низького трийодтироніну, який є визначальним стосовно впливу на гемодинамічні показники та біомаркери СН у хворих з ішемічною хворобою серця.

Ключовим надбанням дисертаційної роботи необхідно визнати застосування молекулярно-генетичного підходу для вивчення патогенетичних ланок поєднаної патології. Незважаючи на те, що в світовому науковому просторі активізувалися дослідження генетичних аспектів СН, пошук кандидатів-генів залишається актуальним. Здобувач представленої роботи продовжив вивчення та доповнив новими даними наявність асоціації поліморфізму генів системи β -адренорецепції з клінічним перебігом СН, а саме ризиком досягнення комбінованих кінцевих точок та рівнем прозапальних цитокінів.

Уперше виявлено зв'язок розвитку синдрому низького трийодтироніну з гомозиготним G/G генотипом поліморфізму Glu27Glu гена β_2 -адренорецептора та за наявності C/N поліморфізму Ser 275 гена β_3 -субодиниці G-протеїна.

Завдяки проведенню багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса здобувач ідентифікував фактори, які стали основою прогностичної моделі оцінки ймовірності повторної госпіталізації досліджуваних хворих.

Дуже важливими з наукової точки зору слід розглядати результати, що отримані здобувачем в процесі дослідження щодо стратегії лікування хворих із СН при сполученні з захворюваннями щитоподібної залози. Відомо, що варіабельність реакції пацієнтів на введення лікарського препарату залежить від багатьох змінних параметрів, при чому внесок генетичних факторів становить від 20,0 до 95,0%. Накопичено наукові дані, які свідчать, що розходження відповіді на лікарську терапію обумовлено варіантами нуклеотидної послідовності генів, які кодують ферменти метаболізму та молекули-транспортери ліків, клітинні рецептори, що взаємодіють з лікарськими засобами. Дисертант застосував цей підхід до β -адреноблокаторів, які згідно протоколів лікування хворих із СН є базовими препаратами. При виконанні наукового дослідження здобувачем визначено специфічні генотипи генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів, які забезпечують за наявності конкретної дози препарату терапевтичний ефект у хворих із СН на фоні нетоксичного дифузного зобу та автоімунного тиреоїдиту. Така спрямованість представляє собою науковий інструмент персоналізації хворого під час проведення лікувальної стратегії.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 3 державними патентами України на корисну модель.

Формулювання актуальної для медицини мети дисертації, застосування сучасних високоінформативних методів дослідження пацієнтів, аналітичний розгляд одержаних результатів, теоретична та практична інтеграція висновків свідчить про високий науковий потенціал та фаховий рівень здобувача

Практичне значення одержаних результатів.

Результати дисертаційної роботи мають важливе практичне значення, тому що надають додаткові інформативні дані про особливості перебігу СН у хворих

з коморбідною патологією на підставі оцінки клінічних, гемодинамічних, гормональних, імунозапальних, генетичних чинників. Для практичної медицини розроблено модель несприятливого прогнозу СН з урахуванням тиреоїдного статусу хворих. Впроваджено в медичну практику спосіб визначення синдрому низького трийодтиронину. Ця методологія передбачає проведення діагностики ускладненого перебігу СН у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та захворюваннями щитоподібної залози.

В дисертації важливим з позицій практичної медицини є імплементація елементів проспективного когортного дослідження, а саме спостереження за дослідженими хворими впродовж двох років з аналізом комбінованих клінічних точок та їх зв'язком з параметрами, які вивчались, що надало змогу здобувачу значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні складові коморбідності ІХС та ендокринопатій і визначити генетичні відмінності в ефектах β -адреноблокаторів при тривалому лікуванні СН.

Позитивним в дисертаційній роботі є розробка стратегії лікування хворих із СН при коморбідному перебігу з позицій «пацієнт-орієнтованої медицини», яка набуває чинності останні роки. Здобувачем оптимізовано схему титрування дози β -адреноблокаторів у хворих із СН з урахуванням наявності або відсутності синдрому низького трийодтиронину, що має важливе клінічне значення для індивідуальної, науково обґрунтованої терапії. Вивчені та сформульовані перспективи застосування гормонів щитоподібної залози у хворих із СН ішемічного походження.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», кардіологічне відділення КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», кардіологічне відділення КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії», відділення кардіоревматології КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (клінічна база кафедри внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного

університету), КНП «Тернопільська університетська лікарня Тернопільської обласної ради», КНП ЛОР Львівський обласний спеціалізований центр радіаційного захисту населення, КУ Запорізької обласної ради «Запорізька обласна клінічна лікарня», КНП Харківської обласної ради "Обласна клінічна лікарня", КНП «Луцька міська клінічна лікарня», що підтверджено актами впровадження.

Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 41 наукових праць, у тому числі 27 статей (5 одноосібно, 7 у журналах, що цитуються у базах Scopus та Web of Science), з них 23 – у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, та 4 статті в іноземних журналах, 3 державні патенти України на корисну модель, 11 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях та з'їздах з міжнародною участю, закордонних конгресів.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 383 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 6 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 489 джерел.

За структурою дисертаційна робота Пивовар С.М. повністю відповідає існуючим вимогам ДАК МОН України. Назва дисертації адекватна її змісту. У

вступі здобувач надає аргументацію актуальності обраної теми, переконливо формулює мету та завдання дослідження, зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, особистий внесок та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

Згідно вимог до оформлення дисертацій (Наказ МОН України № 40 від 12.01.2017р.) для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації подано анотації державною та англійською мовами, у яких представлено результати дослідження із зазначенням основних положень наукової роботи.

Огляд літератури висвітлює сучасні уявлення стосовно впливу тиреоїдної патології на перебіг СН; асоціацію поліморфізма генів β -адренорецепторів як з перебігом СН, так і з порушеннями функції щитоподібної залози; роль імунізації в розвитку ускладнення ішемічної хвороби серця у вигляді дисфункції міокарда за умов поєднання з нетоксичним дифузним зобом та аутоімунним тиреоїдитом. Два підрозділи огляду літератури присвячені опису лікувальної тактики хворих із СН на фоні тиреоїдної патології. На підставі аналізу представленого огляду можливо зробити висновок про ретельне опрацювання здобувачем існуючої сучасної літератури, переважно іноземних авторів, з критичним осмисленням матеріалу відповідно до тематики дослідження.

У розділі матеріалів та методів представлено детальну клінічну характеристику хворих з ішемічною хворобою серця та захворюваннями щитоподібної залози, які були у якості коморбідної патології. Для верифікації основного діагнозу та ускладнень застосовувались класифікаційні критерії, що відповідають українським та європейським рекомендаціям щодо діагностики та лікування нозологій, що вивчались в науковій роботі. Застосовані високоінформативні лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Результати дослідження подано в главах власних спостережень. У главі, що висвітлює особливості перебігу СН у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню тиреоїдну патології, описано синдром низького трийодтиронину, як

самостійний кваліфікаційний клінічний феномен. Заслуговує на увагу дослідження поліморфізму генів β -адренорецепції у контексті їх зв'язку з субклінічним гіпотиреозом, перебігом СН, ризиком розвитку фібриляції передсердь, що знайшло відображення в розділі 4. Здобувач провів оцінку впливу цитокінів на клінічний перебіг СН, визначив асоціацію поліморфізмів генів β -адренорецепції та рівнів інтерлейкінів у обстежених хворих (розділ 5).

У розділах фармакологічної корекції СН ішемічного генезу у хворих із нетоксичним дифузним зобом та автоімунним тиреоїдитом наведені нові дані стосовно аналітичної оцінки генотипів системи β -адренорецепції, їх взаємозв'язків з ефективністю терапії СН. Аналіз та узагальнення результатів представлено обґрунтовано та лаконічно і висвітлює основні результати дослідження.

Вважаю, що в дисертаційній роботі Пивовар С.М. всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями містять важливий та актуальний теоретичний та науково-практичний матеріал.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

У цілому робота заслуговує на позитивну оцінку, за винятком деяких зауважень, серед яких наступні:

- у розділі «Матеріали та методи дослідження» вважаю не доцільним представляти загальновідомі положення, а саме: класифікацію ІХС та стратифікації нетоксичного дифузного зобу і автоімунного тиреоїдиту з наведенням рубрик МКХ-10;
- в розділі «Огляд літератури» дисертант подає поодинокі літературні джерела, які мають більш ніж 10-річну давнину. Разом з тим, слід зауважити, що існують класичні роботи щодо розглядаємої в дисертації тематики, які не втратили своєї актуальності до сьогодні.

Зазначені зауваження не є принциповими і не знижують наукового та практичного значення представленої дисертаційної роботи.

У плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на наступні запитання:

Які фактори, згідно літературних даних та отриманих Вами результатів, є найбільш валідними в якості предикторів несприятливого перебігу СН у хворих з ішемічною хворобою серця та автоімунним тиреоїдитом?

Яким чином можливо пояснити з патофізіологічних позицій асоціацію гомозиготного генотипу G/G поліморфізму Gln27Glu гена β -адренорецепторів з ризиком синдрому низького трийодтиронину?

Який клінічний наслідок має встановлений Вами результат відсутності дозозалежного впливу β -адреноблокаторів на перебіг серцевої недостатності у хворих ішемічною хворобою серця з супутньою тиреоїдною патологією?

Заклучення

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Пивовар С.М. на тему: «Оптимізація прогнозування перебігу та ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою тиреоїдною патологією», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати в медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, у якому вирішено важливу проблему внутрішньої медицини – удосконалення прогнозування перебігу та оптимізація лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з тиреоїдною патологією на підставі вивчення гормональних та генетичних чинників. За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведеного дослідження, глибиною статистичного аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю та науково-практичним значенням положень та висновків, дисертаційна робота Пивовар С.М. на тему «Оптимізація прогнозування перебігу та ефективності лікування серцевої

недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою тиреоїдною патологією» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та №656 від 19 серпня 2015 року, а її автор - Пивовар С.М. заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Професор кафедри
загальної практики – сімейної медицини
та внутрішніх хвороб
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор



О.М. Ковальова

№ 6