

ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України Опаріна Олексія Анатолійовича на дисертаційну роботу Пивовара 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.

Серцева недостатність (СН) є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою. За 15 років число госпіталізованих хворих з приводу декомпенсації СН потроїлося, а за 40-річний період збільшилося у 6 разів. П'ятирічне виживання хворих із СН є нижчим за 50 %, причому, до половини всіх смертей відбувається у перший рік захворювання.

Частіше за все, пацієнт із СН має декілька коморбідних патологій, що відіграє велику роль у патогенезі захворювання серця, відображається на клінічній картині та змінює ефективність лікарських засобів. У всьому світі, у тому числі й в Україні, зростає поширеність різних ендокринопатій. Серед них друге місце посідають захворювання щитоподібної залози зі зміною не тільки її структури, але й функції. Здавна відомо, що гормони щитоподібної залози відіграють значну роль як у внутрішньоутробному формуванні серця, так і у функціонуванні серцево-судинної системи в цілому, протягом усього життя людини.

Дисертаційна робота Пивовара Сергія Миколайовича, що присвячена вивченню особливостей перебігу СН при поєднанні ішемічної хвороби серця

та патології щитоподібної залози, оптимізації лікування хворих із даною коморбідністю, є вельми актуальною.

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.). Автор дисертаційної роботи був відповідальним виконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Дисертаційна робота виконана шляхом комплексного клінічного та інструментального обстеження 381 хворих із СН ішемічного генезу (післяінфарктний кардіосклероз). 218 із них мали коморбідну тиреоїдну патологію (ТП). До контрольної групи ввійшло 55 практично здорових осіб (волонтери).

Робота виконана на сучасному методичному рівні з використанням високоінформативних методів дослідження та статистичного аналізу.

Автор використовував наступні методи досліджень: клінічні – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання, оцінки ефективності лікування хворих із СН; анамнестичні; інструментальні – доплер-ехокардіоскопія для визначення кардіального ремоделювання, стану контрактильної та релаксаційної здатності міокарду; ультразвукове дослідження щитоподібної залози; лабораторні – визначення плазмового вмісту NT-proBNP, ТТГ, вільних T_4 та T_3 , а також реверсивного трийодтироніну (з метою оцінки функції щитоподібної залози та периферичної конверсії її гормонів); антитіл до тироглобуліну та тиропероксидази; рівнів про- та анти-запальних цитокінів; за допомогою полімеразної ланцюгової реакції були визначені 4 поліморфізми 3 генів системи β -адренорецепції (β_1 -, β_2 -адренорецепторів та β_3 -субодиниці G-протеїну) – з метою визначення вкладу генетичних чинників у розвиток патології серця та щитоподібної залози, синдрому низького трийодтироніну (СНТ), впливу на перебіг СН, застосування β -адреноблокаторів (β -АБ).

Дворічний період спостереження дав можливість оцінити віддалений перебіг патології.

Застосовано оптимальні й інформативні методи біомедичної статистики для аналізу результатів дослідження, оцінки ефективності застосування β -АБ (пробіт-регресійний аналіз), створення прогностичних моделей. Генетико-епідеміологічний аналіз виконано за допомогою сучасної програми SNPStats, що застосовується у провідних генетичних центрах країн Європейського союзу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні та її положення у достатньому ступені обґрунтовані й достовірні.

Висновки роботи відповідають меті та завданням дослідження, обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертації.

Проведення даного дослідження та його результати мають велике значення для професійної діяльності кардіологів, терапевтів та лікарів

сімейної практики.

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 МОН України та кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів.

Наукова новизна полягає у розробці концепції прогнозування перебігу СН у хворих з ішемічною хворобою серця та супутньою тиреоїдною патологією та в удосконаленні схеми титрування β -АБ.

Уперше обґрунтовано доцільність виділення перебігу СН із синдромом низького трийодтироніну як окремого класифікаційного варіанту. Встановлено, що СН у хворих на ІХС із супутньою ТП має більш важкий перебіг, що зумовлено великою частотою СНТ у цих пацієнтів. Частота СНТ серед хворих з СН складає 7,3 %, при поєднанні СН із

тиреоїдною патологією сягає 38,4 %.

Уперше доведено, що ризик повторної госпіталізації хворих із СН вірогідно збільшується при рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л.

Продовжено вивчення асоціацій поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з перебігом СН та ефективністю застосування β -АБ. Продемонстровано, що носійство алелі А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) веде до зниження ризику досягнення комбінованої кінцевої точки (ККТ). Тоді як, носійство алелі G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (β_2 -АР) підвищує ризик ККТ. Пацієнти з СН та з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик фібриляції передсердь. Призначення бісопрололу в дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності генотипу G/A поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР. Застосування бісопрололу в цій дозі також веде до зменшення ризику повторної госпіталізації (ПГ) та ККТ за наявності гомозиготного генотипу (C/C) поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР.

Уперше продемонстровано зв'язок поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком розвитку СНТ у хворих із СН. Так, імовірність вказаного синдрому зростає при гомозиготному G/G генотипі поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР та за наявності C/T поліморфізму Ser275 гена $GN\beta_3$. Генотип C/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР асоційований зі зниженням ризику СНТ.

Уперше виявлено, що ризик підвищення рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β зростає за наявності гетерозиготного поліморфізму Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР та гомозиготного (C / C) поліморфізму Ser275 гена $GN\beta_3$.

На основі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса вперше виділено фактори, що зумовлюють несприятливий перебіг СН у хворих із супутньою ТП. Описано прогностичну модель оцінки ймовірності повторної госпіталізації цих хворих.

Одержало подальшого вдосконалення вивчення ефективності β -адреноблокаторів при СН у хворих із різною коморбідністю. Встановлено,

що застосування бісопрололу у хворих з тиреоїдною патологією (ТП), але без СНТ, призводить до вірогідного зниження ризику ПГ та ККТ. Частота ПГ у групі хворих із СН без СНТ є вищою при застосування бісопрололу у дозі $\leq 5,0$ мг, порівняно з більшою дозою. У хворих із СНТ при титруванні дози бісопрололу > 5 мг у динаміці спостереження відмічено зростання ризику ПГ, зменшення сироваткового рівня T_3 та підвищення T_4 , зменшення величини співвідношення $T_{3в}/T_{4в}$; збільшення розмірів порожнин серця.

Практичне значення одержаних результатів.

Розрахунок коефіцієнта відношення ризиків за рівнянням прогностичної моделі оцінки ймовірності ПГ дозволить своєчасно стратифікувати групу з високою імовірністю несприятливого перебігу СН у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ТП.

Розроблено спосіб діагностики СНТ у хворих з СН, котрий дозволяє підвищити прогностичну цінність верифікації даного синдрому.

Обґрунтовано доцільність визначення поліморфізму Gly389Arg (с,1165G>C) гена β_1 -АР та поліморфізму Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -АР з метою прогнозування перебігу СН за генетичними чинниками.

Оптимізовано схему титрування бісопрололу у хворих із СН та супутньою ТП. Згідно з цією схемою, перед призначенням β -АБ доцільним є виключення наявності СНТ. У разі діагностики даного синдрому не слід титрувати дозу бісопрололу > 5 мг та термін досягнення 5 мг повинен бути більшим 63 днів. Це дає можливість запобігти несприятливому перебігу СН.

Запропонований спосіб дозування левотироксину при СН у хворих на ІХС із супутньою ТП дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров'я знизити ризик несприятливого перебігу захворювання.

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

За темою дисертації опубліковано 41 наукова праця, із них 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, 3 державні патенти України на корисну модель, 11 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях та з'їздах з міжнародною участю, закордонних конгресах. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження.

Автореферат представляє усі основні положення дисертації. Зауважень, щодо автореферату немає.

Дисертаційна робота Пивовара С.М. виконана згідно з загальноприйнятим планом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів досліджень, 6 розділів власних досліджень та аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що включає 489 наукових публікацій, переважно англійських – 414 джерел. Дисертацію проілюстровано 127 таблицями та 11 рисунками.

У «вступі» дисертант, базуючись на розповсюдженості СН та коморбідної тиреоїдної патології, обґрунтовує актуальність обраної теми, поставлену мету та завдання, підкреслює важливість пошуку шляхів для більш ефективного та безпечного лікування хворих.

У першому розділі, що є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз наукових джерел, у котрих висвітлені сучасні дані, щодо закономірностей формування і прогресування СН з огляду на коморбідність, роль гормонів щитоподібної залози, генетичних чинників та цитокінів. Огляд літератури сприймається як єдиний узагальнюючий результат.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автор дисертаційної роботи висвітлює наукові методики, використані у дослідженні, та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

У розділах власних спостережень (3-8) автором роботи, на фактичному матеріалі проаналізовано вплив тиреоїдної патології, порушення периферійної конверсії тетраодтироніна у трийодтиронін (СНТ), генетичних чинників та

рівнів цитокінів у крові на перебіг СН та на ефективність застосування β -АБ. Дисертантом наводяться кроки побудови прогностичної моделі, виведення її рівняння з метою розрахунку індивідуального прогностичного індексу. Далі автор аналізує доцільність використання створеної моделі оцінки ризику несприятливого перебігу СН у хворих із ТП, що дозволяє підвищити специфічність дворічного прогнозу.

У останньому розділі автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх із даними літератури, обґрунтовує висновки.

У висновках та практичних рекомендаціях у лаконічній формі сформульовано прикладне значення дослідження та шляхи його впровадження, розкриті досягнення мети та завдань наукового пошуку.

Дисертація є закінченим дослідженням, основні висновки котрого отримані автором самостійно, логічні та закономірно завершують роботу.

Дисертаційна робота оформлена згідно з вимогами ДАК МОН України.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Аналіз представленої дисертаційної роботи продемонстрував, що дане дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, котре підтверджено достатньою кількістю спостережень; обґрунтованість вибору груп спостереження, що дозволили отримати дані, вірогідність яких доведена достовірним статистичним аналізом отриманих показників; вирішені поставлені дисертантом задачі, з яких автор логічно зробив завершені висновки, що підкреслюють усі її основні положення.

У процесі вивчення роботи принципів недоліків не виявлено.

Треба відмітити, що розділ 3, що ґрунтовно висвітлює питання особливостей клінічного перебігу, кардіогемодинаміки у хворих з СН із супутньою ТП та СНТ, можливо було б представити як два окремі розділи.

Розділ 4 перевантажений таблицями.

Утім, ці зауваження не зменшують науково-практичне значення роботи.

У плані порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Чому саме бісопролол був обраний для порівняльного аналізу ефективності терапії хворих із серцевою недостатністю?
2. Чому ви вирішили застосовувати у своїй роботі пробіт-регресійний аналіз?
3. Чому застосовувався саме калькулятор SNPstats при проведенні генетичного аналізу?

Заклучення.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Пивовара Сергія Миколайовича «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 закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, у якій удосконалено прогнозування перебігу та оптимізовано лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з тиреоїдною патологією на підставі вивчення гормональних та генетичних чинників.

За актуальністю, методичним рівнем, глибиною статистичного аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю та науково-практичним значенням положень та висновків, дисертаційна робота «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 Сергій Миколайович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Завідувач кафедри терапії, ревматології
та клінічної фармакології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

