

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділу серцевої недостатності Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, професора

Воронкова Леоніда Георгійовича 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» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02. – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

1. Актуальність роботи. Як відомо, серцева недостатність це поширений клінічний синдром, котрому притаманний прогресуючий перебіг, обмеження якості та тривалості життя пацієнтів. Попри те, що ураження серця виступає перманентним чинником прогресування серцевої недостатності, суттєву клінічну роль при цьому синдромі відіграють структурно-функціональні розлади з боку відповідних органів-мішеней, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, щитоподібної залози, головного мозку. Зазначені розлади, з одного боку, можуть бути наслідком передіснуючої системної патології (наприклад, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, дисфункції щитоподібної залози), а з іншого – свідчити про патофізіологічні зміни, які притаманні власне серцевій недостатності. Очевидно, що розуміння природи та механізмів таких розладів є корисним у реалізації стратегії персоналізованого лікування цього синдрому.

Поєднана патологія є поширеним явищем серед хворих терапевтичного профілю, що підвищує своє значення з віком пацієнтів. Відомо, що коморбідність збільшується із 10 % у пацієнтів у віці молодше 19 років, до 80 % у осіб 80 років та старше. Патологія ендокринної системи, та зокрема щитоподібної залози, є одним із коморбідних станів, що надзвичайно широко зустрічаються у хворих із патологією серцево-судинної системи. Однак, у більшості випадків обговорення у науковій літературі стосуються тиреотоксикозу чи клінічного гіпотиреозу та значно рідше розглядається аспект субклінічних дисфункцій залози, й ще рідше порушення периферичної конверсії її гормонів. Поряд з цим, поширеність синдрому низького трийодтироніну (синдром периферійного дистиреоїдизму) серед хворих із хронічною патологією, згідно з даними наукової літератури, перевищує 25 %.

Патогенез серцевої недостатності є складним каскадом нейрогормональних, ендотеліальних та імунних реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє із іншими та сприяє прогресуванню захворювання. У даний час велика увага приділяється вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку не тільки серцевої недостатності, але й

коморбідності. Суттєвий інтерес наразі викликає вивчення поліморфізмів генів, що кодують білки ферментів, гормонів та рецепторів нейрогуморальних систем. Вказані поліморфізми, як і гормональний дисбаланс, можуть бути асоційовані зі зміною ефективності лікарських засобів та частотою розвитку побічних реакцій.

Наукова робота, що рецензується, є вельми актуальною, оскільки вона присвячена вивченню особливостей перебігу серцевої недостатності у поєднанні з патологією щитоподібної залози, оптимізації терапевтичної схеми її лікування.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментами трьох науково-дослідних робіт відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» у період з 2013 по 2019 рр., у яких здобувач був відповідальним виконавцем.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Наукові результати, висновки та практичні рекомендації розглянутої дисертаційної роботи базуються на достатньому об'ємі клінічних, інструментальних і лабораторних методів досліджень. Обстежено 381 хворих із серцевою недостатністю. Пацієнтів розподілено на групи залежно від наявності супутньої тиреоїдної патології.

Реалізуючи мету та завдання дисертаційного дослідження, його автор, окрім методів обстежень, що прописані у протоколах ведення хворих із серцевою недостатністю та тиреоїдною патологією, використав низку високоінформативних методів наукового пошуку, що включав визначення реверсивного трийодтироніну, чотири поліморфізми трьох генів системи β -адренорецепції, низки про- та анти-запальних цитокинів.

Медикаментозна корекція серцевої недостатності проводилась відповідно до протоколів обстеження та надання допомоги при зазначеній патології.

Статистична обробка цифрового масиву даних проводилась відповідно до сучасних вимог із використанням пакетів комп'ютерних програм для біомедичної статистики та генетичного аналізу (on-line програма – SNPstats, що розроблено фахівцями Барселонського Інституту дослідження раку).

Вищенаведене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, а її положення цілком обґрунтовані та достовірні.

Висновки обґрунтовані, логічні, відображають результати дисертаційної роботи. Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині, впроваджені в роботу кардіологічних, терапевтичних та ендокринологічних відділень м. Харкова та низки обласних центрів України, а також у педагогічний процес навчання студентів медичного

факультету Харківського національного медичного університету та лікарів-курсантів Харківської медичної академії післядипломної освіти.

4. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. У роботі представлено вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини, а саме прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС із супутньою тиреоїдною патологією та оптимізовано схему титрування дози бета-блокатора бісопролола.

Уперше обґрунтовано доцільність виділення перебігу серцевої недостатності з синдромом низького трийодтироніну як окремого класифікаційного варіанту з урахуванням: значущого впливу синдрому низького трийодтироніну на перебіг серцевої недостатності; спільних генетичних факторів, асоційованих зі зростанням ризику несприятливого перебігу патології серця та розвитку синдрому низького трийодтироніну; нівелювання ефекту бісопрололу у міру збільшення його дози у хворих даної категорії.

Встановлено, що серцева недостатність у хворих на ІХС із коморбідною тиреоїдною патологією без порушення її функції має більш важкий перебіг порівняно з пацієнтами без захворювань щитоподібної залози, що, ймовірно, зумовлено великою поширеністю серед хворих цієї категорії синдрому периферійного дистиреоїдизму.

Автор демонструє, що частота синдрому низького трийодтироніну при поєднанні серцевої недостатності з тиреоїдною патологією сягає 38,4 %. Показано, що ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності збільшується при рівні вільного трийодтироніну крові $\leq 2,07$ пмоль/л.

Виявлено, що поліморфізм Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторів може бути спільним генетичним чинником, асоційованим із зростанням ризику несприятливого перебігу серцевої недостатності та розвитку синдрому низького трийодтироніну.

Встановлено асоціації підвищення прозапальних цитокинів (ФНП α та ІЛ $_{1\beta}$) із поліморфізмом Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -адренорецепторів та поліморфізму Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну, що свідчить про зв'язок адреналового відділу нервової та імунної систем.

Автором розроблено та запропоновано прогностичну модель імовірності несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією. Встановлено, що предикторами повторної госпіталізації протягом двох років є поєднання таких факторів, як низький рівень вільного трийодтироніну, підвищення концентрацій холестерину ліпопротеїдів низької щільності та інтерлейкіну-4 крові.

Уперше продемонстровано, що у хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при синдромі низького трийодтироніну титрація добової дози бісопрололу > 5 мг призводить до зростання ризику повторної госпіталізації на фоні

зменшення рівня сироваткового трийодтироніну, підвищення тироксину; збільшення розмірів порожнин серця у динаміці спостереження.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена трьома патентами України на корисну модель.

5. Практичне значення отриманих результатів. Отримані здобувачем результати дозволяють розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми коморбідності серцевої недостатності, що виникла на фоні ІХС, післяінфарктного кардіосклерозу у хворих із тиреоїдною патологією, на підставі цього визначити терапевтичну стратегію, попередити виникнення ускладнень та прогресування хвороби, що є вельми актуальним для практичної медицини.

Дисертантом оптимізовано спосіб діагностики синдрому низького трийодтироніну у хворих із серцевою недостатністю, який дозволяє підвищити прогностичну цінність верифікації порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів.

Запропоновано спосіб прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця за генетичними чинниками, а саме – поліморфізмом Gly389Arg (с,1165G>C) гена β_1 -адренорецепторів та Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -адренорецепторів.

Модифіковано схему призначення бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією. Автор дисертаційної роботи доводить, що перед призначенням вищезгаданого препарату доцільно виключити наявність синдрому низького трийодтироніну. У разі діагностування зазначеного синдрому не слід титрувати дозу бісопрололу більш ніж 5 мг, причому титрація її не повинна бути меншим за 63 дні. Зазначений метод дозволяє запобігти несприятливого впливу препарату.

Дисертантом запропоновано спосіб призначення дози левотироксину у хворих із серцевою недостатністю на фоні аутоімунного тиреоїдиту з урахуванням маси тіла пацієнта. Метод дає можливість знизити ризик несприятливому перебігу патології серця.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу двох науково-дослідних інститутів (ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»), кардіологічний відділень восьми обласних центрів України; до педагогічного процесу кафедр двох медичних ВНЗ.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій. Основні положення дисертаційної роботи викладено в 41 науковій праці, із них 27 статей (5 одноосібно, 7 у журналах, що цитуються у базах Scopus та Web of Science). Є 3 державні патенти України на корисну модель. Результати дисертації доповідалися на вітчизняних науково-практичних конференціях та з'їздах з міжнародною

участю, закордонних конгресах. Вищезазначене доводить повноту викладення наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Автореферат відбиває усі основні положення дисертації. Зауважень стосовно його оформлення немає.

Дисертація є рукописом, що викладена українською мовою на 383 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу, у котрому подано клінічну характеристику обстежених хворих і методів обстежень; восьми розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 127 таблицями та 11 рисунками. Перелік використаної літератури викладено на 56 сторінках, містить 489 джерел, із яких 75 – кирилицею та 414 латиницею. Назва дисертації відповідає її змісту. Мета та завдання у цілому конкретні й аргументовані. За структурою дисертаційна робота повністю відповідає існуючим вимогам ДАК МОН України. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають важливу та повноцінно викладену наукову роботу. У дисертації подано аотації державною та англійською мовами, у котрих стисло представлено результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У першому розділі наведено аналіз наукових даних щодо сучасного стану проблеми серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, висвітлено роль гормонів щитоподібної залози у регуляції серцево-судинної системи. Освітлено дані щодо асоціації цитокинів із перебігом серцевої недостатності та їх зв'язок із симпато-адреналовою системою, опосередкований через систему β -адренорецепції. Дисертант провів аналіз наукової літератури з ефективності та безпеки застосування β -адреноблокаторів та левотироксину у хворих із серцевою недостатністю.

У другому розділі представлено характеристику об'єктів дослідження, використаних автором методичних підходів і конкретних методик. Розділ має детальну характеристику клінічних груп хворих і висвітлює лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що було використано.

У розділах із третього по восьмий (власні спостереження) дисертантом проведено аналіз впливу тиреоїдної патології та порушення периферійної конверсії гормонів щитоподібної залози, генетичних чинників (поліморфізмів генів β_1 -, β_2 -адренорецепторів та β_3 -субодиниці G-протеїну) та рівнів про- та анти-запальних інтерлейкинів на перебіг серцевої недостатності, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки, ефективність застосування селективного

β -адреноблокатора (бісопролол). Автор за допомогою регресійного методу Кокса виділяє предиктори, які у своїй сукупності описують прогностичну модель несприятливого перебігу серцевої недостатності за наявності супутньої тиреоїдної патології.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» дисертант узагальнює дані власних спостережень і співвідносить їх із наявними у літературі, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно переконливо та відповідно до порядку виконання поставлених завдань. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць.

Список літератури оформлено згідно з бібліографічними вимогами. Дисертацію викладено грамотною науковою мовою із використанням загальноприйнятих методичних термінів.

7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Подекуди звертали на себе увагу описки та окремі стилістичні огріхи; параметри ехо-кардіоскопії наведено у неіндексованому форматі (за виключенням індексу маси міокарду лівого шлуночка); втім зазначені недоліки є несуттєвими та жодним чином не впливають на загальну високу оцінку виконаної роботи.

У рамках наукової дискусії хотілося б поставити здобувачеві наступні запитання:

- 1) У чому полягає патофізіологічна роль реверсивного (зворотнього) трийодтироніну при хронічній серцевій недостатності з супутньою тиреоїдною патологією?
- 2) Чим можливо пояснити підвищену частоту синдрому низького трийодтироніну у хворих із супутніми автоімунним тиреоїдитом та нетоксичним зобом?
- 3) Яка може бути альтернатива бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю із супутнім синдромом низького трийодтироніну?
- 4) Якою мірою вільний трийодтиронін може бути біомаркером несприятливого прогнозу у хворих із серцевою недостатністю, поряд із загальновідомими – такими як ПНУП, ST-2, галектин-3?

Заключення.

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

завершеною кваліфікаційною науковою роботою, у якій містяться наукові положення та науковообґрунтовані 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.

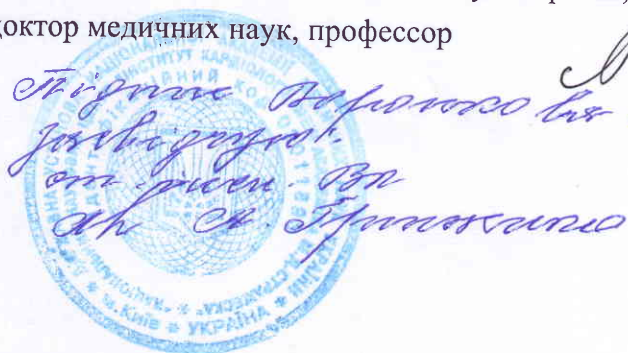
За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю й статистичною значущістю висновків та положень а також своїм значенням для практичної охорони здоров'я дисертаційна робота «Оптимізація прогнозування перебігу та ефективності лікування серцевої недостатності 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 відділу серцевої недостатності

ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»

Національної академії медичних наук України,

доктор медичних наук, професор



Л.Г. Воронков