

## РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента – Скибчика Василя Антоновича**, доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на дисертаційну роботу **Кузь Наталії Богданівни «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ: КЛІНІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ»** поданої до Разової Спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.114 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 222 “Медицина”

### Актуальність обраної теми дисертації.

За останні 30 років досягнуто значного прогресу у терапії хворих із серцевої недостатності (СН), однак рівень смертності продовжує залишатись високим. Тому вчені приділяють все більшу увагу на вивчення ролі факторів ризику та супутніх захворювань, які чинять прямий несприятливий вплив на атерогенез, розвиток гострих і хронічних форм ІХС, появу і прогресування СН ішемічного походження. Зокрема, йдеться про розлади функції щитоподібної залози (ЩЗ), що займають перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні, а саме субклінічний гіпотиреоз. При цьому рання стратифікація ризику та з'ясування предикторів прогресування СН у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) та субклінічним гіпотиреозом (СТ) є актуальним завданням з метою покращення ефективності їх лікування. Викликає підвищений інтерес вплив рівнів гормонів щитовидної залози (ЩЗ) на типи ремоделювання ЛШ, що може бути однією із причин обтяження перебігу раннього і віддаленого постінфарктного періоду та погіршення прогнозу СН. У настановах АСС/АНА щодо діагностики та лікування СН у дорослих рекомендовано обов'язково досліджувати функцію ЩЗ. Поряд з цим, у науковій літературі зустрічаються

лише поодинокі дані щодо особливостей міокардіального ремоделювання у хворих з ГКС, поєднаним із СГ. Тому ці питання потребують ґрунтовного детального вивчення.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Відповідно до мети роботи було сформульовано 6 завдань, для розв'язання яких у перспективне дослідження було включено 125 пацієнтів з ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік –  $60,98 \pm 0,81$  років), які впродовж 2020-2023 років були госпіталізовані в Центр серця і судин відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» для обстеження і лікування.

Усі хворі були розподілені у дві групи, залежно від функції ЩЗ. Першу (I) групу склали 51 пацієнт (40,8%) – особи із СГ (рівень тиреотропного гормону (ТТГ)  $>4$  мкМО/мл), середній вік –  $62,51 \pm 1,18$  роки; II групу – 74 особи (59,2%) – хворі з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ 0,4-4 мкМО/мл), середній вік –  $59,93 \pm 1,08$  років.

Достовірність результату зумовлена використанням інформативних **методів дослідження**, що відповідають меті та завданням дослідження, а саме: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивний огляд, дані амбулаторних і госпітальних карт); антропометричні (ріст, маса тіла, обвід стегон (ОС), обвід талії (ОТ)); опитувальники (тест Фагерстрема, опитувальник з фізичної активності (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ, шкала Борга); лабораторні (біохімічний аналіз крові - ліпідний спектр крові, глюкоза, глікозильований гемоглобін, сечова кислота (СК), фібриноген (ФГ), креатинін, сечовина; імуноферментний аналіз - плазмові концентрації sST2 та NT-proBNP); інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ)); функціональні проби (6-хвилинний тест ходьби); розрахункові (індекс маси тіла (ІМТ), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)); статистичний аналіз.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 7.0 і 12.6 (StatSoft, Inc., USA), SPSS v. 24.0

(Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 17.9.7 (MedCalc Software bba, Belgium), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., USA), MedStat v. 1.0.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Клінічну частину роботи та набір матеріалу здійснювали на клінічній базі кафедри – у Центрі серця і судин відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».

**Наукова новизна отриманих результатів.**

1. Вперше встановлено, що у пацієнтів з ГКС та субклінічним гіпотиреозом реєструються прогностично вкрай несприятливий добовий профіль артеріального тиску (АТ) «night-peaker», що характеризується підвищенням, а не зниженням систолічного АТ/діастолічного АТ вночі, і свідчить про дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ).
2. Доведено, що у хворих з ГКС при наявності навіть незначно (субклінічно) зниженої функції ЩЗ, виникають достовірно більш виражені порушення ліпідного обміну: на 20-30% вищі рівні основних проатерогенних фракцій ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ).
3. Доповнені знання про особливості перебігу ГКС у госпітальний на віддалений період у осіб із супутнім СГ, що характеризується: достовірно більшою поширеністю і виразністю основних клінічних ознак СН, важчим ФК за NYHA
4. Доведено, що навіть субклінічне зниження функції ЩЗ у достовірно більшої частки пацієнтів зумовлює розвиток особливого структурно-функціонального ремоделювання серця, яке характеризується частішим формуванням ексцентричної гіпертрофії ЛШ та псевдонормального типу діастолічної дисфункції.
5. Уперше простежена достовірно більш виражена залежність формування патологічного ремоделювання ЛШ від рівнів міокардіальних біомаркерів

sST2 та NT-proBNP і встановлені взаємозв'язки між показниками тиреоїдної функції та рівнями міокардіальних біомаркерів у хворих з ГКС та СГ.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

1. Встановлені під час проведення дослідження незалежні предиктори прогресування СН у хворих з ГКС на тлі СГ (ТТГ > 3,06 мкМО/мл, ST2 > 40,2 нг/мл, Nt-proBNP > 406,16 пг/мл) повинні враховуватись при виборі стратегії лікування з метою збереження або відновлення нормальної міокардіальної функції.
2. Результати дисертаційного дослідження вказують на важливість скринінгового дослідження функції ЩЗ у всіх хворих із ГКС та СН з метою верифікації у них СГ, що може бути потенційно корисним та перспективним щодо профілактики виникнення ускладнень та покращення прогнозу у хворих цієї клінічної групи.
3. Запропонований спосіб прогнозування перебігу ГКС та прогресування СН хворих із супутнім СГ шляхом використання міокардіальних біомаркерів: sST2 та NT-proBNP та їх взаємозв'язків.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні і практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2020); XIV всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2020); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (Харків, 2021); XXV міжнародньому медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021); 5<sup>th</sup> International Medical Interdisciplinary Congress (Poland, 2021), XXII, XXIII і XXIV Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2021, 2022, 2023), 1st International scientific and practical conference «Science and society: modern trends in a changing world» (Austria, 2023), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2023), 10th International scientific and

practical conference «Modern problems of science, education and society» (Kyiv, 2023), ВІМСО (Чернівці, 2024), Конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2024).

### **Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.**

Дисертація побудована за класичним стилем, викладена на 216 сторінках тексту державною мовою. Текст дисертації містить усі складові, які передбачені вимогами до подібних робіт: анотації державною та англійською мовами, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділів власних результатів, аналізу і обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, списку використаних літературних джерел, додатки. Робота ілюстрована інформативними діаграмами та таблицями.

**Анотація** (українською та англійською мовами) включає мету і завдання дослідження, дизайн, методи дослідження, висновки, наукову новизну та практичне значення результатів роботи, їх впровадження у практику, ключові слова.

**Вступ** написаний лаконічно, інформативно, включає актуальність теми дослідження, мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення, впровадження в практику результатів дослідження, дані про особистий внесок та апробацію результатів дисертації, кількість друкованих праць і описано структуру та обсяг дисертації.

**Розділ 1.** У розділі знайшли відображення літературні дані про: 1) серцева недостатність: епідеміологія, класифікація, причини виникнення та прогресування, сучасний стан діагностики і лікування; 2) СГ: поширеність, критерії діагностики, особливості клінічних проявів та прогностичне значення у виникненні серцево-судинної патології; 3) СГ як предиктор розвитку та прогресування серцевої недостатності у хворих з різними клінічними формами ІХС; 4) особливості дисліпідемій та інших проатерогенних факторів ризику у хворих з ГКС та СГ; 5) вплив гіпофункції щитоподібної залози на характер добового профілю артеріального тиску у хворих з ГКС та синдромом СН; 6)

особливості структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з ГКС та СГ; 7) значення оцінки рівнів біомаркерів міокардіальної дисфункції sST2 та NT-proBNP у хворих з ГКС залежно від функції щитоподібної залози. Розділ написаний досить ґрунтовно, містить сучасні літературні джерела.

**Розділ 2 «Матеріал та методи досліджень»** має 4 підрозділи, 4 рисунки, 3 таблиці та розрахункові формули. Дисертанткою описано клінічну характеристику обстежених хворих, критерії включення та виключення. Розділ містить детальний опис методик дослідження. Обґрунтовано використання вищевказаних статистичних методів дослідження.

**Зауваження та побажання:**

Бажано було б більш чітко відобразити дизайн дослідження та вказати, яку стандартну базову терапію отримували пацієнти з ГКС та СГ.

**Розділ 3. «Особливості факторів ризику розвитку гострого коронарного синдрому та клінічних проявів серцевої недостатності у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом»** складається з 3 підрозділів, містить 8 таблиць, 7 рисунків. У розділі доведено, що порівняно з пацієнтами з ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II група), серед осіб із супутнім субклінічним гіпотиреозом (I група), реєструється достовірно більша поширеність і виразність основних клінічних ознак і симптомів СН, частіший розвиток ускладнень, більша частка хворих з вищою стадією СН.

Також показано, що в групі хворих з ГКС та зниженою функцією ЩЗ (I група) реєструються на 20-30% достовірно вищі середні рівні основних проатерогенних фракцій ліпідів. Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями: ТТГ та ЗХС. В осіб з нормальною функцією ЩЗ (II) подібні зміни не спостерігались

У цьому розділі за результатами порівняльного аналізу добового профілю АТ встановлено, що в групі пацієнтів з ГКС та зниженою функцією ЩЗ (I група) реєструються достовірно вищі середні рівні нічних показників АТ та спостерігається прогностично вкрай несприятливий добовий профіль АТ «night-peaker», що свідчить про дуже високий ризик гострих судинних подій.

**Розділ 4 «Характеристика інструментальних та лабораторних маркерів структурно-функціонального ремоделювання міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом на тлі субклінічного гіпотиреозу»** включає у своєму складі три підрозділи, ілюстрований 13 таблицями та 13 рисунками.

Отримані дані вказують на суттєво більшу виразність ознак гіпертрофії міокарда навіть при початкових субклінічних проявах зниження функції ЩЗ. Порівняно з пацієнтами із ГКС та нормальною функцією ЩЗ (II група), у цій же групі виявляється достовірно більша питома вага пацієнтів з вираженою діастолічною дисфункцією ЛШ, а саме із псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ( $p=0,0001$ ). Аналіз типів геометричних моделей ремоделювання ЛШ засвідчив достовірне 4-кратне переважання частоти формування ексцентричної гіпертрофії - маркеру дезадаптивного ремоделювання, у пацієнтів з ГКС та супутнім СГ, порівняно із хворими з ГКС та нормальною функцією ЩЗ ( $p=0,0001$ ).

В групі хворих з ГКС та помірно зниженою функцією ЩЗ (I група), реєструвались достовірно вищі середні рівні sST2 та NT-proBNP і достовірно більші частки осіб із рівнями sST2  $\geq 35$  нг/мл, NT-proBNP  $> 600$  нг/л, порівняно з пацієнтами з ГКС та нормальною функцією ЩЗ (II група). Одночасне підвищення sST2 і NT-proBNP вище допустимих значень дозволяє виділити групу особливо високого ризику виникнення та прогресування СН у пацієнтів з ГКС.

**Розділ 5. «Прогнозування перебігу ІХС та прогресування серцевої недостатності впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС: прогностичне значення біомаркерів sST2 ТА NT-proBNP»** містить 6 таблиць, 5 рисунків.

У розділі представлені результати аналізу частоти виникнення, ризиків розвитку ускладнень ІХС та прогресування СН впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС у хворих із субклінічно зниженою (I група) і нормальною функцією ЩЗ (II група). Найчастішими віддаленими ускладненнями після перенесеного ГКС в обох групах хворих виявились: поява або прогресування порушень ритму серця та зростання ФК ХСН. За результатами логістично-регресійного аналізу встановлено, що зниження функції ЩЗ за математично

встановленим критерієм  $ТТГ > 3,06$  мкМО/мл впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС у хворих із СГ (І група) достовірно підвищує ризик декомпенсації СН у понад 27 разів, прогресування ХСН (збільшення ФК за NYHA) – у 3 рази, розвитку ІМ, повторного ЧКВ, виникнення чи прогресування порушень ритму серця – в 1,5-1,6 разів. Найбільшу прогностичну вагу щодо підвищення ризику виникнення більшості віддалених ускладнень після перенесеного ГКС, незалежно від функції ЩЗ, мають рівні міокардіальних біомаркерів  $sST2 > 40,2$  нг/мл та  $NT-proBNP > 406,16$  пг/мл.

**Розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень»** викладений на 8 сторінках та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У даному розділі авторка підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє їх із даними літератури, обґрунтовує важливість проведених наукових досліджень та подальшу їх перспективу.

Сформульовані авторкою дисертаційної роботи **висновки** є інформативними і виваженими, відповідають завданням дослідження відповідно до поставленої мети, що дозволяє вважати їх обґрунтованими та достовірними.

**Практичні рекомендації** відображають основні результати, можуть бути впроваджені в практику охорони здоров'я.

**Список використаних джерел** відповідає сучасним вимогам літературні посилання (переважно англійськомовні), абсолютна більшість яких опублікована впродовж останніх п'яти років.

#### **Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні. У роботі не зустрічаються технічні помилки комп'ютерного набору тексту, граматичні та стилістичні помилки. Добре літературно вивірена.

**У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:**

1. Чи відомі Вам аналоги і прототипи Вашої дисертаційної роботи?



2. Чи наявні гендерні відмінності у пацієнтів із ГКС та СГ?

3. Чи можна стверджувати, що субклінічний гіпотиреоз частіше зустрічається у пацієнтів із ГКСбелST, ніж у пацієнтів з ГКСелST? Якщо так, то чому?

**Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій.**

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них: 6 статей у фахових наукових виданнях України (одне з них входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science), 1 стаття - у закордонному виданні, що індексується Scopus, 12 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних конгресів, з'їздів та конференцій.

**Висновок щодо академічної доброчесності**

При аналізі матеріалів дисертації текстових запозичень без посилань на авторів, ознак фальсифікації матеріалу роботи і привласнення результатів інших авторів не було виявлено. Таким чином, порушень академічної доброчесності не виявлено.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висувуються до наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота Кузь Наталії Богданівни «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ: КЛІНІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», присвячена актуальній проблемі сучасної кардіології та ендокринології, є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нові наукові положення та науково-обґрунтовані результати. Результати роботи дозволяють оптимізувати ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом та субклінічним гіпотиреозом. Враховуючи актуальність теми, об'єм досліджень, наукову новизну отриманих результатів, представлена дисертаційна робота відповідає вимогам до дисертацій, передбачених вимогам

пункту 6 "Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 №44, та наказу МОН України від 12.01.2017 №40 "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації" (редакція від 12. 07. 2019).

Дисертантка Кузь Наталія Богданівна проявила достатній рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент:**

доктор медичних наук,

професор кафедри сімейної

медицини ФПДО Львівського

національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України

**Василь СКИБЧИК**

