

## Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України Іванова Валерія Павловича на дисертацію Кузь Наталії Богданівни “СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ: КЛІНІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ”, подану до Разової спеціалізованої ради ДФ 35.600.114 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України створену згідно до наказу ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 1505-з від 29.05.2024 року на підставі рішення Вченої ради ЛНМУ імені Данила Галицького № ВР-5 від 29.05.2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**Актуальність обраної теми.** Представлена на відгук дисертаційна робота Кузь Н.Б. присвячена актуальній і вкрай важливій проблемі сучасної медицини – синдрому серцевої недостатності (СН), який асоціюється з високою смертністю і низьким виживанням пацієнтів. СН є однією з найчастіших причин смертності і госпіталізації у всьому світі. Так, близько 50 % пацієнтів з маніфестованою хронічною СН помирають впродовж 5-ти років, при цьому смертність пацієнтів з хронічною СН (ХСН) може перевищувати смертність хворих із різними формами злоякісних пухлин (за виключенням аденокарциноми легень!). Крім того смертність пацієнтів після госпіталізації з приводу загострення ХСН упродовж 5-ти років не залежно від величини ФВ лівого шлуночка (ЛШ) складає 75 % і більше. Тому абсолютно зрозуміло, що пацієнт з ХСН без належного менеджменту і адекватного лікування не має шансів на виживання у найближчий, тим більше віддалений період.

Слід звернути увагу на той факт, що ХСН – це поліетіологічний синдром, еволюція якого, напряму залежить, як від основного захворювання, яке є тригером ХСН, так і супутніх станів (коморбідних/поліморбідних станів), які безпосередньо впливають на темпи та характер прогресування міокардіальної дисфункції. Серед основних причин ХСН часто виступає ішемічна хвороба серця (ІХС), особливо її гострі форми – гострий коронарний синдром (ГКС). На противагу до цього дисертантка доводить, що на сучасному етапі медицини суттєво зростає вплив метаболічних розладів і захворювань, як причини розвитку і прогресування міокардіальної дисфункції. Серед них особливе місце займають порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), які посідають перше місце серед усіх ендокринних порушень в Україні.

Дисертантка зосереджує науковий фокус на субклінічному гіпотеріозі (СКГ) як найбільш розповсюдженому варіанту тиреоїдної дисфункції, поширеність якої у загальній популяції коливається від 5 до 15%. Цей вибір вона аргументує тим, що не дивлячись на вагому роль гормонів ЩЗ у функціонуванні серцево-судинної системи та міокардіальної функції у сучасній науковій літературі присутні лише поодинокі дослідження щодо особливостей перебігу та ризику прогресування СН у пацієнтів з ГКС у поєднанні з СКГ.

Крім того дисертантка акцентує увагу на низці принципових питань, які лишаються не вирішеними, саме у хворих ГКС і супутнім СКГ. Зокрема, потребують більш детального вивчення: особливості міокардіального ремоделювання ЛШ та взаємозв'язки між показниками метаболічного статусу, добової регуляції АТ та структурно-функціонального стану міокарда при різних варіантах дисфункції ЩЗ; роль ранніх біомаркерів та їх прогностичне значення щодо прогресування СН у цій категорії хворих; стратифікація ризику несприятливих подій у хворих з ГКС та супутнім СКГ. Останнє, безумовно, розкриває широкі можливості для проведення більш ретельної превентивної терапії у цих пацієнтів.

Проблемність хворих з ГКС і супутнім СКГ, за думкою дисертантки, полягає в тому, що СКГ є самостійним незалежним чинником високого серцево-судинного ризику, включаючи виникнення ІХС, СН та інших

ускладнень. Низкою досліджень продемонстрований тісний зв'язок рівня гормонів ЩЗ з показниками серцево-судинної захворюваності і смертності. Стан гіпотиреозу призводить до швидкого прогресування атерогенезу, спричиняє погіршення практично всіх видів метаболічних процесів, виникнення стійкої АГ, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції та інших проатерогенних розладів. Попри очевидність негативного внеску маніфестного гіпотиреозу у розвиток різних серцево-судинних подій залишається дискусійним питання клінічної значущості легкої (субклінічної) гіпофункції ЩЗ. Таким чином, детальне вивчення функції ЩЗ у різних категорій хворих може бути потенційно корисним та перспективним щодо попередження розвитку ускладнень та покращення їх прогнозу, а вивчення впливу СКГ на перебіг найбільш проблемних синдромів - ГКС і СН, залишається актуальним завданням сучасної медицини та обумовлює проведення даного наукового дослідження.

Отже, виходячи з вище сказаного, вибрана дисертанткою наукова тематика представляє вагомий науковий і академічний інтерес та має суттєву значимість для практичної охорони здоров'я України.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “ВПЛИВ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ” (№ державної реєстрації 0116U004512) та “ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, НАДМІРНОЇ МАСИ, КУРІННЯ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ НА ВИНИКНЕННЯ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ” (№ державної реєстрації 0120U105778), співвиконавцем яких є дисертантка. Тема дисертації затверджена на засіданні факультетської вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 04-10 від 20.10.2020) з уточненнями (протокол № 02-24 від 20.02.24).

**Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані в дисертації.** Дисертаційна робота побудована на чіткій і логічній науковій методології з використанням *класичного порівняльного дизайну*, який відповідає всім сучасним вимогам та біоетичним нормам щодо проведення наукових досліджень у рамках дисертаційних робіт. Кожний пацієнт, який безпосередньо приймав участь у дослідженні надав письмову згоду на участь у дослідженні та використанні його персональних даних.

Дисертанткою проведено *відкрите обсерваційне одноцентрове рандомізоване порівняльне дослідження* на клінічній базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького – Центру серця і судин відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП “ЛІКАРНЯ СВЯТОГО ПАНТЕЛЕЙМОНА” КНП “1 ТЕРИТОРІАЛЬНЕ МЕДИЧНЕ ОБ’ЄДНАННЯ М. ЛЬВОВА” упродовж 2020-2023 років. У дослідження залучено 125 пацієнтів з ГКС віком від 36 до 81 років. Усі пацієнти в залежності від функції ЩЗ розподілені на 2 групи -1-а – 51 чоловік з СКГ і 2-а - 74 пацієнта з нормальною функцією ЩЗ. Слід зауважити, що такий розподіл має місце упродовж усього дослідження і дисертант не відхиляється від такої логіки аналізу. У якості критеріїв включення пацієнтів у дослідження дисертанткою використані: всі форми ГКС; ХСН з певними обмеженнями I-IIA стадій, I-III ФК за NYHA за рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями не включення у дослідження були: порушення функції ЩЗ, які не відповідали СКГ; тяжка СН (ХСН ІІВ-ІІІ стадій за Стражеско-Василенко або ІV ФК, Killip ІІІ-ІV); інфекційні, онкологічні, гематологічні, тяжкі соматичні хвороби у період загострення і в стадії декомпенсації, ускладнені важкою нирковою, печінковою, дихальною недостатністю, порушення мозкового кровообігу, захворювання надниркових залоз, аритмії з вираженими розладами гемодинаміки, декомпенсований ЦД, психічні захворювання, коматозні стани будь-якої етіології, зловживання алкоголем.

Для досягнення мети і завдань дослідження дисертанткою використано низку інформативних клінічних і інструментальних методів, які досить широко

застосовуються в реальній кардіологічній практиці та є адекватними по відношенню до реалізації поставлених задач: тест Фагерстрема, опитувальник з фізичної активності (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ), шкала Борга; лабораторні (ліпідний спектр крові, глюкоза, глікозильований гемоглобін, сечова кислота, фібриноген, креатинін, сечовина; плазмові концентрації sST2 та NT-proBNP); інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, ДМАТ); функціональні проби (тест з 6-хвилинною ходьбою).

Крім того для ефективної оцінки достовірності міжгрупових відмінностей результатів дослідження та їх взаємозв'язків дисертанткою використаний потужний і високоінформативний арсенал статистичних 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.

Для порівняння кількісних величин, які були представлені як непараметричні (медіана і інтерквартильний розмах) внаслідок не нормального розподілення, використаний критерій Манн-Уїтні, для відносних (%) - критерій Фішера та  $\chi^2$ . Для аналізу кореляційних зв'язків використаний ранговий метод Спірмена, для визначення предикторів - уніваріантний та покроковий мультіваріантний логістичний регресійний аналіз, адекватність предикторів оцінена за допомогою ROC-аналізу. Моделі стратифікації ризику виникнення ускладнень аналізували за допомогою інформаційного критерію Akaike (AIC), для цього було розраховано відношення шансів (ВШ).

Базуючись на отриманих результатах дисертантка формулює резюме для кожного розділу. В самостійному розділі “АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ” проводить аналіз отриманих даних, порівнюючи їх з результатами інших досліджень, та робить висновки і практичні рекомендації, які повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження та містять основні положення наукової роботи.

Таким чином, все наведене вище надає підстави вважати, що основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації побудовані на

достовірних і науково обґрунтованих даних з дотриманням всіх вимог щодо наукових праць такого рівня.

**Наукова новизна положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** На основі проведеного дослідження дисертантка пропонує удосконалення діагностики, стратифікації ризику прогресування СН і несприятливих подій у хворих з ГКС і супутнім СКГ на підставі з'ясування особливостей перебігу, ліпідного обміну, добової регуляції АТ, структурно-функціонального стану міокарда, змін біомаркерів sST2 та NT-proBNP та їх взаємозв'язків залежно від функції ЩЗ.

*Які положення наукової роботи дисертантка використовує як вагомі?*

1. Нею вперше встановлено, що у пацієнтів з ГКС та СКГ, порівняно з особами з нормальною функцією ЩЗ, має місце суттєве порушення добової регуляції АТ, що характеризується збільшенням величин САТ, ДАТ та ІЧ ДАТ у нічний час, а також збільшенням частоти реєстрації прогностично несприятливого добового профілю АТ “night-peaker”, який свідчить про дуже високий ризик серцево-судинних подій. Отримані дисертанткою дані демонструють, що в групі пацієнтів з СКГ слід очікувати вищий % резистентної АГ і різних серцево-судинних подій особливо у нічний час. Доведений факт повинен налаштовувати на більш потужну антигіпертензивну і прогнозмодифікуючу терапію у цих пацієнтів.

2. Доведено, що у пацієнтів з ГКС наявність СКГ асоційовано з більш тяжкими порушеннями ліпідного обміну і суттєвим збільшенням вмісту проатерогенних фракцій (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ). Крім того наявність СКГ асоційоване з суттєвим зростанням % осіб з недосягненням цільових рівнів проатерогенних ліпідів, що ставить питання про модифікацію антиліпідної терапії в цих пацієнтів.

3. Дисертанткою чітко показано, що наявність супутнього СКГ у пацієнтів з ГКС асоційована з більш тяжким перебігом СН та більш частим (1,5-3 рази) розвитком різних ускладнень (як в гострій період, так і у наступних 12 місяців). Ці факти свідчать про те, що рівень ТТГ, який характеризує

функцію ЩЗ, має бути, у обов'язковому порядку, використаний при проведенні стратифікації пацієнтів з ГКС на госпітальному і амбулаторному етапах лікування. З іншого боку пацієнти з ГКС та низьким рівнем ТТГ повинні підлягати ретельній прогнозмодифікуючій терапії з акцентом на досягнення переконливого антигіпертензивного, антиліпідного і антитромбоцитарного ефектів.

4. З'ясовано, що наявність СКГ у пацієнтів з ГКС асоційовано з більш тяжким структурно-геометричним ремоделюванням ЛШ (суттєве збільшення КДР, КСР, ЛП, ТМШП і ТЗС ЛШ, ІММЛШ) і збільшенням частоти реєстрації ексцентричної гіпертрофії ЛШ (у 4 рази,  $p=0,0001$ ) та псевдонормального типу діастолічної дисфункції (у 2,9 разів,  $p=0,0001$ ). Така концепція повинна налаштовувати на розширення застосування препаратів, які володіють антиремоделюючим ефектом (АМКР, сакубітрин+валсартан, БРААС, блокатори САС, ІНЗКТГ2 та ін.).

5. У пацієнтів з ГКС і СКГ уперше підтверджена концепція більш тяжкого ремоделювання ЛШ паралельним підвищенням міокардіальних біомаркерів sST2 та NT-proBNP у плазмі ( $p<0,001$ ). Вперше встановлені тісні взаємозв'язки між показниками тиреоїдної функції (ТТГ і FT4) та рівнями міокардіальних біомаркерів (NT-proBNP і sST2) і доведено, що ця закономірність проявляється, насамперед, в пацієнтів з СКГ. Отримані дані демонструють високу ймовірність розвитку і прогресування міокардіального фіброзу та СН у пацієнтів з СКГ і демонструють необхідність використання препаратів з потужним антифіброзним ефектом.

6. Вперше встановлені предиктори віддалених несприятливих наслідків в пацієнтів з ГКС, незалежно від функції ЩЗ: ТТГ  $> 3,06$  мкМО/мл; sST2  $> 40,2$  нг/мл та NT-proBNP  $> 406,2$  пг/мл. Останнє свідчить, що використані біомаркери слід пропонувати для стратифікації ризику в найближчий і віддалений періоди в пацієнтів з ГКС не залежно від функції ЩЗ.

#### **Особистий внесок здобувачки в виконанні роботи.**

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувачки. Спільно з науковим керівником обрано напрямок наукового дослідження,

визначено мету та завдання, розроблено дизайн дослідження. Дисертантка особисто провела патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації, виконала набір тематичних хворих, беручи, безпосередню, участь у клінічному, інструментальному обстеженні пацієнтів та спостереженні за ними в динаміці, створила електронну базу даних, провела статистичний та концептуальний аналіз, систематизувала результати, здійснила їх узагальнення, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Дисертанткою самостійно написано усі розділи дисертації, підготовлено наукові статті і тези до друку, забезпечено впровадження результатів дослідження та розроблених рекомендацій в практику.

Здобувачка не використовувала ідей та наукових розробок співавторів опублікованих праць. Права співавторів публікацій не порушені, конфлікти інтересів відсутні.

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.** Рукопис дисертаційної роботи Кузь Н.Б. на етапі попереднього розгляду був перевірений на плагіат відповідним програмним інструментом ЛНМУ імені Данила Галицького (№ довідки 298/2004 від 3 травня 2024 року). Висновок перевірки свідчить, що в дисертаційній роботі Кузь Наталії Богданівни на момент проведення експертизи не виявлено ознак плагіату.

Результати первинної антиплагіатної перевірки програмним забезпеченням щодо наявності текстових співпадіннь дають можливість констатувати, що загальна унікальність (оригінальність) авторських даних у представленій роботі становить 97 %, що дозволяє їх оцінити задовільно в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів. Знайдені співпадіння (по фразах) у дисертаційній роботі не містять текстових запозичень, характерних для академічного плагіату, та є правомірними щодо вимог академічної доброчесності. Первинною автоматичною перевіркою програмним забезпеченням стверджено, що представлені матеріали містять результати власних досліджень, які не виходять за рамки обмежень згідно з Положенням про порядок підготовки матеріалів, які призначені для відкритого опублікування згідно з ГУОТ України. Використання ідей, результатів дослідження, наукових і навчально-методичних праць інших авторів мають адекватні посилання на відповідне джерело.



## **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.**

Встановлені у роботі високі ризики прогресування СН та розвитку несприятливих подій у пацієнтів з ГКС і супутнім СКГ розширюють покази та обумовлюють необхідність щодо оцінки функції ЩЗ у поєднанні з визначенням рівнів міокардіальних біомаркерів sST2 та NT-proBNP у плазмі у даної категорії хворих. Скринінгове дослідження функції ЩЗ у всіх хворих із ГКС та СН з метою верифікації у них СКГ може бути потенційно корисним та перспективним щодо профілактики виникнення ускладнень та покращення прогнозу цих хворих.

У роботі розроблені критерії стратифікації перебігу СН у хворих з ГКС на тлі СКГ. Встановлені незалежні предиктори прогресування СН у цих пацієнтів: ТТГ > 3,06 мкМО/мл, ST2 > 40,2 нг/мл, Nt-proBNP > 406,16 пг/мл. Останні повинні враховуватись при виборі стратегії лікування з метою збереження або відновлення нормальної міокардіальної функції. Запропонований спосіб прогнозування перебігу ГКС у хворих із супутнім СКГ шляхом використання рівня sST2 і NT-proBNP у плазмі.

## **Повнота викладення результатів в опублікованих працях.**

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.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.** Дисертаційна робота Кузь Н.Б. складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому клінічній характеристиці хворих та опису методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація викладена українською мовою на 216 сторінках, обсяг основного тексту дисертації складає 166 сторінок друкованого тексту. Робота містить 34 таблиці та 29 рисунків. Список використаних джерел налічує 227 найменувань.

### Конкретно по розділам дисертації:

1. **Анотація** написана українською і англійською мовами, повністю відображає суть проведеного дослідження, зосереджує основну увагу на проблемах, які мають місце в пацієнтів з СКГ, а також на теоретичній та практичній новизні проведеного дослідження.

2. **Вступ.** На основі даних літератури дисертантка наводить аргументацію необхідності вивчення порушень функції ЩЗ у пацієнтів з серцево-судинною патологією та обґрунтовує обрану тематику наукового дослідження. Наведені дисертанткою наукові аргументи повністю переконують в актуальності вибраної нею тематики. Мета і завдання дослідження окреслюють ту проблему, яку вирішує дисертантка, побудовані логічно. Наукова новизна дослідження, що дуже важливо, чітко відокремлює ті положення, які дисертантка отримала вперше.

**Огляд літератури** містить 7 підрозділів. Розділ написаний у аналітичному стилі, наводить новітні дані стосовно СН, механізмів впливу СКГ на серцево-судинну систему і перебіг СН. Аналізує патофізіологічні аспекти впливу СКГ на ліпідний обмін і стан атерогенезу, добовий профіль АТ і структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з ГКС, а також з'ясовує діагностичне і прогностичне значення рівнів біомаркерів міокардіальної дисфункції sST2 та NT-proBNP у хворих з ГКС залежно від функції ЩЗ. Розділ демонструє науковий потенціал дисертантки та її вміння опрацьовувати і аналізувати сучасну наукову літературу.

**Розділ 2** присвячений клінічній характеристиці обстеженого контингенту хворих і використаних методів дослідження. Наведена загальна кількість обстежених, їх детальна статеві, вікова і клінічна характеристика. Приведені покази і протипокази до включення пацієнтів у дослідження, мають місце всі необхідні узгоджувальні документи, протоколи і рекомендації стосовно діагностики СКГ, ГКС і СН. Аналіз результатів наведений для 2-х основних груп порівняння: група з СКГ і з нормальною функцією ЩЗ. Також у розділі наведена детальна характеристика використаних у роботі опитувальників, клінічних, інструментальних і біохімічних методів та методів статистичного

аналізу. Із останніх дисертантка використовує цілу палітру інформативних інструментів, які дозволяють їй отримати достовірні результати.

**Розділ 3** показує результати порівняльного аналізу поширеності основних факторів серцево-судинного ризику, особливостей клінічних проявів серцевої недостатності, ліпідного спектру крові та добової регуляції АТ у хворих з ГКС, залежно від функції ЩЗ.

**Розділ 3.1** наведений аналіз основних факторів ризику та особливостей перебігу ГКС у осіб з СКГ. Дисертантка демонструє, що порівняно з пацієнтами з ГКС і нормальною функцією ЩЗ, серед осіб із супутнім СКГ, реєструється більш тяжкий перебіг СН, достовірно частіший розвиток ускладнень (ГСН Killip II, рецидив ангінозного приступу, гіпертензивний криз, порушення ритму серця), менша дистанція за даними 6-хвилинного тесту ходьби наприкінці терміну госпіталізації, вищі бали за модифікованою шкалою Борга та, відповідно, достовірно більша частка хворих з вищою стадією ХСН.

**Розділ 3.2** наведений порівняльний аналіз особливостей порушень ліпідного спектру крові у хворих з ГКС, залежно від функції ЩЗ. Показано, що у групі хворих з ГКС та зниженою функцією ЩЗ реєструються суттєво вищі середні рівні основних проатерогенних фракцій (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ХС-неЛПВЩ), порівняно з хворими із нормальною функцією ЩЗ. Серед хворих з ГКС та СКГ % осіб з недосягненням цільових значень ЗХС, ХС, ТГ та ХС-неЛПВЩ достовірно вищий, порівняно з такими з нормальною функцією ЩЗ. Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями: ТТГ та ЗХС ( $r = 0,335$ ,  $p < 0,016$ ), ТТГ та ХС ЛПНЩ ( $r = 0,384$ ,  $p < 0,005$ ); ТТГ та ХС-неЛПВЩ (ммоль/л) ( $r = 0,333$ ,  $p = 0,017$ ) у групі хворих зі зниженою функцією ЩЗ. В осіб з нормальною функцією ЩЗ подібні зміни не спостерігались.

**Розділ 3.3** наведена характеристика добового профілю АТ у пацієнтів з ГКС та СКГ. За результатами порівняльного аналізу добового профілю АТ встановлено, що в групі пацієнтів з ГКС та СКГ реєструються достовірно вищі величини нічних показників АТ – САТ<sub>н</sub>, ДАТ<sub>н</sub> та ІЧ ДАТ<sub>н</sub>, порівняно з хворими із нормальною функцією ЩЗ. Крім того, частка хворих, у яких рівні

САТ та ДАТ в нічний час перевищувала припустимі значення, також була достовірно більшою у групі хворих зі СКГ, порівняно з хворими з нормальною функцією ЩЗ. У кожного третього пацієнта зі СКГ спостерігається прогностично несприятливий добовий профіль АТ «night-peaker», що характеризується підвищенням АТ вночі і свідчить про дуже високий ризик гострих судинних подій. За матеріалами розділу опубліковано 11 праць.

**Розділ 4.** Представляє результати порівняльного аналізу особливостей структурно-функціонального стану міокарда хворих з ГКС у співставленні з варіабельністю рівнів у плазмі крові міокардіальних біомаркерів sST2 та NT-proBNP залежно від функції ЩЗ.

**Розділ 4.1** наведені особливості змін показників структурно-функціонального стану міокарда у хворих з ГКС (1-3 доба після госпіталізації) за даними ЕхоКГ залежно від функції ЩЗ. Проведений аналіз засвідчив наступні закономірності: у хворих з ГКС та СКГ, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією ЩЗ, реєструються достовірно більші величини товщини стінок (ТМШП ЛШ та ТЗС ЛШ), маси міокарда ЛШ, ІММЛШ, розмірів КДР, КСР та ЛП, достовірно вищий % випадків з вираженою діастолічною дисфункцією ЛШ, а саме із псевдонормальним типом, характерними ознаками якої є виражені порушення релаксації серцевого м'яза. Аналіз типів геометричних моделей ЛШ засвідчив достовірне 4-кратне переважання частоти формування ексцентричної гіпертрофії - маркеру дезадаптивного ремоделювання, у пацієнтів з ГКС та супутнім СКГ, порівняно із хворими з ГКС та нормальною функцією ЩЗ.

**Розділ 4.2** демонструє аналіз варіабельності рівнів міокардіальних біомаркерів sST2 і NT-proBNP, та їх взаємозв'язків у хворих з ГКС і СКГ. Визначено, що у групі хворих з ГКС та СКГ реєстрували достовірно вищі рівні sST2 та NT-proBNP і достовірно вищий % випадків із рівнями sST2  $\geq 35$  нг/мл, NT-proBNP  $> 600$  нг/л, порівняно з пацієнтами з ГКС та нормальною функцією ЩЗ. У хворих з ГКС та СКГ встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнями sST2 і NT-proBNP ( $r = 0,775$ ,  $p < 0,001$ ), в той час як у хворих з нормальною функцією ЩЗ такий кореляційний зв'язок виявився менш

значущим ( $r = 0,678$ ,  $p < 0,001$ ). Аналіз залежності тиреоїдної функції з рівнями міокардіальних біомаркерів продемонстрував прямі кореляції ТТГ з sST2 та NT-proBNP та зворотні - з FT4. Отримані результати підтверджували думку про вищий ризик прогресування СН та виникнення ускладнень у хворих з ГКС при наявності СКГ, за рахунок розвитку міокардіального фіброзу та прогресивного ремоделювання ЛШ. Поєднане визначення двох міокардіальних біомаркерів може бути більш інформативним для діагностики та прогнозування перебігу СН у пацієнтів з ГКС та супутнім СКГ, ніж дослідження окремих показників. Зокрема, одночасне підвищення sST2 і NT-proBNP вище допустимих значень дозволяє виділити групу особливо високого ризику виникнення та прогресування СН у пацієнтів з ГКС.

**Розділ 4.3** наводить взаємозв'язки між рівнями sST2 і NT-proBNP та показниками структурно-функціонального стану міокарда у хворих з ГКС залежно від функції ЩЗ. Встановлено, що у хворих з ГКС та СКГ реєструється достовірно вищі рівні sST2 та NT-proBNP і достовірно вищий % випадків із рівнями sST2  $\geq 35$  нг/мл і NT-proBNP  $> 600$  нг/л порівняно з пацієнтами з ГКС та нормальною функцією ЩЗ.

У хворих з ГКС та СКГ спостерігається сильний кореляційний зв'язок рівня sST2 та NT-proBNP з: КСР ЛШ, КДР ЛШ; ММЛШ, ІММЛШ; значний зворотний – з ФВ ЛШ, помірний прямий - з ознаками ДД. Виявлені кореляційні зв'язки були характерні переважно для хворих з СКГ. У групі хворих з нормальною функцією ЩЗ зазначені вище кореляції були відсутні. Достовірним серед них виявився зворотний зв'язок рівня sST2 з ФВ ЛШ, зворотний зв'язок рівня NT-proBNP з ВТС ЛШ і прямий - з ТМШП ЛШ.

**Розділ 5** демонструє результати аналізу частоти виникнення, ризиків розвитку несприятливих подій впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС у хворих із СКГ і нормальною функцією ЩЗ.

Дизайн даного дослідження передбачав проведення аналізу особливостей перебігу та ускладнень ГКС під час перебування хворих в стаціонарі, а також - у віддалений період 12 місяців після перенесеного ГКС. Для збору відповідної інформації проводився: повторний огляд пацієнтів або спілкування з ними у

телефонному режимі, а також аналіз електронної бази даних ВП «Лікарня Св. Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова». Дисертанткою проаналізовано весь спектр ускладнень, що виникали у пацієнтів обох груп впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Найчастішими та прогностично значимими серед них виявились наступні: повторна госпіталізація з приводу декомпенсації СН, прогресування ФК СН, повторний ІМ або повторне ЧКВ, поява або прогресування порушень ритму серця, смерть.

Було показано, що найчастішими віддаленими ускладненнями після перенесеного ГКС в обох групах виявились: поява або прогресування порушень ритму серця та зростання ФК ХСН, які у 1,5-2 рази частіше реєструвались серед осіб із СКГ, епізоди повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН (35,3 % проти 9,4%,  $p < 0,05$ ), повторне черезшкірне коронарне втручання (23,5 % проти 9,4%,  $p < 0,05$ ). Встановлено 2 епізоди смерті в групі з СКГ при відсутності смертності в групі еутиреозу.

За результатами логістично-регресійного аналізу встановлено, що наявність СКГ у хворих з ГКС асоційована з ризиком декомпенсації СН ( $OR=27,23$ ,  $CI=10,9-48,8$ ); прогресуванням ХСН ( $OR=3,21$ ,  $CI=1,82-8,77$ ); розвитком повторного ІМ ( $OR=1,61$ ,  $CI=1,14-2,83$ ), повторного ЧКВ ( $OR=1,56$ ,  $CI=1,17-1,83$ ), виникнення чи прогресування порушень ритму серця ( $OR=1,56$ ,  $CI=1,17-1,83$ ). Найбільшу прогностичну вагу щодо підвищення ризику виникнення більшості віддалених ускладнень після перенесеного ГКС, незалежно від функції ЩЗ, мають рівні  $sST2 > 40,2$  нг/мл та  $NT-proBNP > 406,16$  пг/мл, хоча й із достовірною перевагою їх прогностичного значення в групі осіб із СКГ. За даними критеріями дисертантка розрахувала ВШП для кожного з ускладнень у разі СКГ і нормальної функції ЩЗ.

3. Розділ “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” представляє власний аналіз дисертантки отриманих нею результатів дослідження. Вона коментує власні результати, висвітлює найбільш цікаві та важливі, на її погляд, моменти порівнюючи їх з даними інших дослідників. Деякі результати, які наводить дисертантка є оригінальними і висвітлюються в профільній літературі вперше.

4. **Висновки та практичні рекомендації** кристалізують отримані результати до наукових меседжів, логічно випливають з поставлених завдань, містять наукову новизну і практичну значимість проведеного дослідження для практичної охорони здоров'я України.

5. **Додатки** містять: список публікацій здобувача за темою дисертації (А) і акти впровадження у лікувальний та навчальний процес (Б).

Таким чином, аналіз дисертації в цілому та її окремих розділів свідчить про те, що представлена на відгук дисертаційна робота є закінченим оригінальним дослідженням, яке за своєю структурою та змістом повністю відповідає вимогам МОН України щодо вимог оформлення дисертаційних робіт (НАКАЗ №40 від 12.01.2017 року).

#### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації.**

Результати проведеного дослідження можуть використовуватись в медичних закладах, на базі яких проходять обстеження та лікування пацієнти з ГКС або СН з метою оптимізації менеджменту цих пацієнтів. Можуть бути впроваджені в навчальний процес клінічних кафедр вищої освіти та спеціалізації по кардіології та терапії, а також для подальших наукових розробок стосовно СКГ.

**Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, запитання до здобувача.** Аналіз дисертаційної роботи Кузь Наталії Богданівни не виявив принципових зауважень щодо змісту, стилістики, новизни і оформлення. Натомість в ході аналізу в мене виникли деякі зауваження та дискусійні питання, які, на мій погляд, ніяким чином, не зменшують змісту та цінності представленої на захист роботи. А саме: - якщо у дослідження включені пацієнти з ГКС і СН то остання повинна розглядатись, насамперед, за класифікатором Killip. При цьому ніхто не заперечує її більш детальну характеристику – фенотип (за величиною ФВ ЛШ), характеристику за тяжкістю задишки, за наявності і локації набряків, кількісну оцінку толерантності до фізичного навантаження;

- не зрозумілим і не аргументованим є розподіл пацієнтів за віком до 65 і старше 65 років. Ураховуючи, що похилий вік – 60-74 років, можливо було б більш логічним виділення  $> 60$  і  $< 60$  років;

- стосовно кінцевих точок. Так, повторна госпіталізація з приводу декомпенсації СН і прогресування ФК СН розглядаються як окремі кінцеві точки хоча відображають один і той же процес – прогресування ХСН. Чи слід виділяти гіпертонічний криз як ускладнення?

- не зрозуміло, що вкладено в термін “прогресування порушень серцевого ритму”?

При аналізі дисертаційної роботи виникли наступні **запитання**:

1. Як би Ви пояснили, з точки зору клініциста, феномен субклінічного гіпотиреоза – рівень ТТГ дещо підвищений, натомість рівень периферичних гормонів нормальний, чому? Якщо рівень Т3 і Т4 нормальний то за рахунок чого відбуваються негативні впливи на ряд обмінів і серцево-судинну систему?

2. Які порушення серцевого ритму частіше спостерігаються в пацієнтів з ГКС і СКГ на стаціонарному етапі лікування хворих?

3. Як можна пояснити низьку смертність у обстежених Вами пацієнтів з ГКС на стаціонарному етапі та впродовж 12 місяців, адже 2 випадки на 125 пацієнтів – це 1,6 % за рік?

**Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**  
Дисертаційна робота Кузь Наталії Богданівни “ СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ: КЛІНІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ”, яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії є самостійно виконаною, оригінальною і завершеною науковою роботою, що містить нові науково обгрунтовані результати і в сукупності розв’язує актуальну проблему сучасної медицини щодо удосконалення діагностики, стратифікації ризику прогресування СН і несприятливих подій у хворих з ГКС і супутнім СКГ.



За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Кузь Н.Б. повністю відповідає вимогам пункту б “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), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”

**Офіційний опонент,  
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3  
закладу вищої освіти  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор**

**В. ІВАНОВ**