

## ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України  
д. мед. н., професора А.Г. Опаріна на дисертаційну роботу  
Єрмак Олександри Сергіївни на тему  
«Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням рівнів копептину та проадренomedуліну»,  
яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті  
МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

**Актуальність теми.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає провідне місце в структурі ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом багатьох років. Щорічно в світі відзначається більше 15 мільйонів нових випадків ГІМ, віддалені наслідки якого позначаються через місяці і роки.

Не дивлячись на успіхи в лікуванні, дуже часто прогноз залишається несприятливим, зважаючи на наявність у більшості випадків коморбідності. Найбільш зустрічаємою супутньою патологією є ожиріння. Уявлення про зв'язок надлишку жирової тканини з серцево-судинними захворюваннями було сформовано більше 60 років назад. За оцінками ВООЗ, ожиріння визнано неінфекційною "епідемією ХХІ століття" і відноситься до числа п'яти основних факторів ризику смерті.

Активация нейрогуморальних систем відіграє важливу роль у патогенезі ГІМ та його ускладнень. Нейрогуморальні зрушення у вигляді вазоконстрикторних та вазодилататорних реакцій визначають прогноз у групі хворих з нестабільним перебігом ІХС в умовах коморбідного ожиріння. У

цьому ключі цікавим і перспективним у прогностичному плані є вивчення нових маркерів, таких як копептин і Midregional Pro – Adrenomedullin (MRproADM) у пацієнтів із ГІМ та супутнім ожирінням.

Копептин є глікозильованою, 39 – аміно – кислоти довжиною С-кінцевою частиною прогормона вазопресину, викликає вазоконстрикцію коронарних и периферичних артерій, збільшує післянавантаження й сприяє розвитку гіпертрофії міокарда. На відміну від вазопресину копептин дуже стабільний у плазмі крові при кімнатній температурі і легкий і надійний в вимірі.

Біологічна активність адреномедуліну (АДМ) в серцево – судинній системі заключається у розширенні судин через виробництво оксиду азоту, збільшення серцевого викиду і індукування діурезу та натрійурезу. Але більш точним прогностичним маркером в порівнянні з АДМ є середній фрагмент його прогормона – MRproADM.

У цьому зв'язку метою представленої роботи є підвищення рівня діагностики і ефективності лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі оцінки дисбалансу вазоконстрикторних (копептин) та вазодилататорних (MRproADM) реакцій, а також дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертація побудована за загальноприйнятим класичним планом та викладена на 169 сторінках. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 194 найменувань, з яких 136 - англомовних. Робота ілюстрована 25 таблицями та 20 рисунками.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані про основні закономірності змін стандартного маркера пошкодження міокарда тропоніну I і рівня маркерів нейрогуморальних зрушень копептину і MRproADM у хворих на ГІМ з ожирінням, а також можливість використання у складі стандартної терапії зофеноприлу.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» автор дослідження висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

В розділах власних спостережень (розділи 3-7) дисертантом на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням має місце значення підвищення рівнів копептину, MRproADM порівняно з хворими без ожиріння; відзначена можливість їх використання у моделі прогнозу розвитку серцево-судинних ускладнень, а також проаналізовано більш позитивний вплив терапії із залученням зофеноприлу порівняно з еналаприлом.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Дисертація написана грамотно, гарною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречно і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Єрмак О.С., виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Кравчун П.Г.), є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення маркерів нейрогуморальних реакцій,

представлених копептином та MRproADM, порушень ліпідного обміну, змін кардіогемодинаміки та вплив стандартної терапії з додаванням зофеноприлу у пацієнтів з ГІМ із супутнім ожирінням. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення ранніх прогностичних маркерів нейро-гуморальних реакцій, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати появу серцево-судинних ускладнень. Патогенетично обґрунтовано застосовування зофеноприлу у лікуванні даної когорти хворих з метою покращення кардіогемодинамічних показників та маркерів регуляції судинного тону.

Таким чином, дисертація Єрмак О.С. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку оптимізації діагностики й лікування хворих на ГІМ із супутнім ожирінням, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Розширено наукові дані відносно нейро-гуморального компоненту патогенезу гострого інфаркту міокарда шляхом зниження маркера вазодилатації MRproADM на тлі підвищення маркера вазоконстрикції копептину, що вказує на виснаження адаптаційних механізмів за умов коморбідного ожиріння.

Обґрунтовано визначення рівня MRproADM як предиктора розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Доведено, що розвиток рецидиву гострого інфаркту міокарда протягом першого тижня захворювання у хворих з ожирінням обумовлений гіперактивністю копептину.

Отримані нові дані щодо прогнозу розвитку більш ніж I Killip класу гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням динаміки MRproADM.

Обґрунтовано доцільність призначення зофеноприлу у складі стандартної терапії хворим на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням, що призводило до нормалізації маркерів регуляції судинного тонусу та покращення показників кардіогемодинаміки.

**Практичне значення.** Аналіз результатів дослідження дозволяє лікарю практичної охорони здоров'я віддавати перевагу зофеноприлу при призначенні терапії хворим на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням внаслідок позитивного ефекту на показники кардіогемодинаміки та маркери регуляції судинного тонусу.

Розроблений спосіб прогнозування гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та супутнє ожиріння дає змогу прогнозувати розвиток гострої серцевої недостатності при рівні MRproADM більше 700 нг/мл та може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики.

Впроваджений в практику спосіб діагностики розвитку рецидиву інфаркту міокарда сприяє оптимізації діагностики у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням і відрізняється тим, що оцінюють динаміку рівня копептину, зростання якого більше 150,5 нг/мл є значущим критерієм дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця.

Використання лікарями-кардіологами у складі логістичного рівня MRproADM сприяє оптимізації прогнозу розвитку більш ніж I Killip класу гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.** Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Єрмак О.С. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 105 хворих на гострий інфаркт міокарда, серед яких було 75 хворих з супутнім ожирінням.

Для реалізації мети і завдання дисертаційного дослідження його автор, окрім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку- а саме визначення копептину, MRproADM методом імуноферментного аналізу, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру; ехокардіографічне дослідження усіх хворих, яких було включено до дослідження.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0 з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

Таким чином, робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності лікарів-кардіологів та терапевтів, які переважно мають справу з хворими на гострий інфаркт міокарда, проводять діагностику і лікування коморбідної патології.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову роботу, з них 6 статей у фахових виданнях України, з них 1 – одноосібно, 1 стаття у виданнях іноземних держав, 13 тез вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях.

Розроблено та затверджено 2 патенти України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.** Отже, аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових зауважень немає, однак в огляді літератури досить стисло представлено дані про ефекти копептину за наявності метаболічних порушень, а також занадто деталізовано розподіл



хворих з ожирінням на підгрупи згідно глибини та локалізації ураження міокарда у хворих з ГІМ при аналізі динаміки копептину та MRproADM, що не було основною метою дослідження. Проте вищезазначені зауваження не знижують наукової значущості роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1) Чи проводили Ви аналіз ризику ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з різним типом ожиріння при однаковому у пацієнтів ІМТ?

2) Як Ви можете пояснити наявність кореляційних зв'язків між копептином і антропометричними показниками у хворих з гострим інфарктом міокарда за наявності ожиріння?

## **Заключення**

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Єрмак Олександри Сергіївни на тему «Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням рівнів копептину та проадренomedуліну», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено патогенетичне значення маркерів нейрогуморальних зрушень копептину і MRproADM у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням, а також можливість їх використання у моделі прогнозу розвитку несприятливих серцево-судинних ускладнень.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Єрмак О.С. «Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням рівнів копептину та проадренормедуліну» відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:  
д. мед. н., професор



А.Г. Опарін