

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук,
старшого наукового співробітника, завідувача відділу атеросклерозу
та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України» С.А. Серіка
на дисертаційну роботу О. С. Єрмак на тему
«Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда
та ожиріння з урахуванням рівнів копептину та проадренomedуліну»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

Актуальність теми.

Ішемічна хвороба серця займає перше місце серед причин смерті у світі і за прогнозом вона збереже цю позицію у найближчі десятиріччя. Провідну роль у структурі серцево-судинної смертності, особливо серед осіб працездатного віку, відіграє гострий інфаркт міокарда. І у теперішній час профілактиці інфаркту міокарда, його своєчасній діагностиці і попередженню ускладнень, вдосконаленню лікувальних стратегій приділяється багато уваги. Особливої значущості проблема гострого інфаркту міокарда набуває в Україні, де смертність від цієї загрозливої патології набагато більша, ніж в країнах Європейського союзу.

Одним з найважливіших чинників, що підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда і за даними цілого ряду метааналізів призводить до збільшення захворюваності на інфаркт є ожиріння. З урахуванням стрімкого зростання поширеності ожиріння у всьому світі слід очікувати значного збільшення кількості хворих на інфаркт міокарда з супутнім ожирінням. Тому визначення патогенетичних і клінічних особливостей перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням, вдосконалення діагностичних і терапевтичних підходів у цієї категорії хворих є безумовно актуальним питанням як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Жирова тканина продукує велику кількість нейрогуморальних медіаторів, які здатні викликати структурно-функціональні зміни у серцево-судинній системі, справляти різноспрямований вплив на функцію ендотелію та міокард і відігравати важливу роль у каскаді нейрогормональних зрушень при розвитку інфаркту міокарда і його ускладнень. Одним з таких медіаторів є адреномедулін, який має вазодилататорні, антиоксидантні, діуретичні та натрійуретичні властивості. У ряді досліджень показана прогностична роль при гострому інфаркті міокарда середньорегіонального фрагменту прогормона адреномедуліну (Midregional Pro-adrenomedullin) (MRproADM), який використовується для непрямой кількісної оцінки рівнів адреномедуліну. Антагоністичні (щодо ефектів адреномедуліну) процеси відображає інший асоційований з ожирінням нейрогуморальний медіатор копептин, котрий являє собою сурогатний маркер вазопресину – нейрогормону з вазоконстрикторною, проагрегантною, антидіуретичною дією. Існуючі дані свідчать, що при гострому інфаркті міокарда копептин також можна розглядати у якості діагностичного і прогностичного біомаркеру. Але на теперішній час залишаються практично не вивченими особливості динаміки рівнів копептину і MRproADM у хворих з гострим інфарктом при наявності супутнього ожиріння, не визначено прогностичне, діагностичне значення цих біомаркерів нейрогуморальної активації при коморбідній патології.

Зважаючи на вищенаведене, дане дисертаційне дослідження є безсумнівно перспективним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континуума» (№ держреєстрації 0111U003389; 2014 – 2016

р.р.). Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук за темою, виконаний набір хворих, аналіз джерел літератури, статистична обробка даних.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень – 115 клінічних спостережень, у тому числі 75 хворих з супутнім ожирінням та 10 осіб контрольної групи. Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасним класифікаціями. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. У роботі використані сучасні клінічні, інструментальні, лабораторні методи дослідження, які в цілому відповідають світовому рівню. Застосовані методи є високоінформативними та дозволили отримати необхідні результати досліджень та їх вірно тлумачити. Обробка фактичних даних виконана з використанням адекватних статистичних методів. Отримані результати проаналізовані у співставленні з останніми літературними даними. Викладені у роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна полягає у тому, що в дисертаційній роботі Єрмак О.С. на підставі отриманих результатів власного дослідження розширено наукові дані щодо нейрогуморального компоненту патогенезу гострого інфаркту міокарда при ожирінні і встановлено, що наростання ступеню ожиріння супроводжується виснаженням адаптаційних вазорегуляторних механізмів з відносним зниженням маркеру вазодилатації MRproADM на тлі абсолютного підвищення маркеру вазоконстрикції копептину.

Виявлено, що розвиток рецидиву гострого інфаркту міокарда протягом першого тижня захворювання у хворих з ожирінням асоціюється з гіперпродукцією копептину.

Доведено, що рівень MRproADM є предиктором розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Отримано нові дані щодо прогностичної значущості динаміки MRproADM у наростанні тяжкості гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Продемонстровано, що у хворих з ожирінням інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту зофеноприл у складі стандартної терапії гострого інфаркту міокарда сприяє нормалізації маркерів регуляції судинного тону та покращенню показників кардіогемодинаміки у більшому ступені, ніж еналаприл.

Виконані задачі дослідження дали змогу автору отримати 2 деклараційних патенти України на корисну модель за способом діагностики розвитку гострої серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда на фоні ожиріння та способом прогнозування рецидиву гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

Практичне значення.

Розроблений спосіб прогнозу розвитку рецидиву інфаркту міокарда на підставі визначення рівнів копептину сприяє оптимізації діагностики рецидивуючого інфаркту міокарда хворих з ожирінням і дає змогу своєчасно проводити лікувальні заходи щодо попередження його виникнення.

Розроблено спосіб прогнозування гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням за рівнем MRproADM, який може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення ранньої діагностики ускладнень гострого інфаркту міокарда.

Використання у складі логістичного рівняння MRproADM сприяє оптимізації прогнозу розвитку гострої серцевої недостатності більш ніж I класу за

Killip і відповідної корекції патогенетично обґрунтованої терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Результати дослідження обґрунтовують переваги зофеноприлу у порівнянні з еналаприлом при призначенні терапії хворим на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням і дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів з поєднаною патологією.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів м. Харкова і Харківської області, м. Львова, м. Полтави, м. Запоріжжя, м. Івано-Франківська, включено до навчальної програми кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України, що підтверджено актами впровадження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

Основні наукові положення дисертації викладені у 21 публікації, у тому числі у 6 статтях у фахових виданнях України, з них 1 – одноосібно та 1 стаття у іноземному виданні, 13 тезах у матеріалах та збірниках тез науково-практичних конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель. Розроблено та затверджено 1 інформаційний лист.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, а також в авторефераті дисертації, ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Автореферат відображує всі головні положення дисертації. Зауважень стосовно оформлення автореферату та його змісту немає.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертація і викладена українською мовою на 169 сторінках друкованого тексту. Робота побудована за загальноприйнятим планом і складається із вступу, огляду літератури, загальної клінічної характеристики хворих, описання основних методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, узагальнення результатів

досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 23 таблицями та 20 рисунками.

У вступі розкрито актуальність теми і обґрунтована доцільність проведення дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів, у яких наведено епідеміологічні дані щодо захворюваності на гострий інфаркт міокарда, поширеності ожиріння та його впливу на розвиток серцево-судинних захворювань, проведено аналіз сучасних літературних джерел щодо діагностичного і прогностичного значення тропонинів, нейрогуморальних маркерів копептину і MRproADM у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння, освітлені фармакологічні особливості інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту зофеноприлу та приведені дані щодо його терапевтичної ефективності.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» надана клінічна характеристика обстежених хворих, обґрунтовано розподіл їх на групи, описані клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження, що застосовувались при виконанні роботи.

В третьому розділі викладені результати власних спостережень щодо особливостей змін рівнів копептину, MRproADM та тропоніну I у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності ожиріння і його ступеня, проаналізовано динаміку досліджуваних біомаркерів при розвитку у хворих з ожирінням гострої серцевої недостатності та рецидиву інфаркту міокарда. так

Четвертий розділ присвячений особливостям кардіогемодинаміки, ліпідного профілю у співставленні з антрометричними показниками у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням різного ступеню.

У п'ятому розділі дисертації проаналізовано зв'язки копептину та MRproADM з антропометричними показниками, параметрами кардіогемодинаміки та ліпідним профілем у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням.

У шостому розділі наведено результати порівняльного дослідження впливу зофеноприлу та еналаприлу у складі стандартної терапії на рівні досліджуваних біомаркерів, кардіогемодинамічних параметри та показники ліпідного профілю у хворих з поєднаною патологією.

Сьомий розділ дисертації присвячений стратифікації ризику розвитку ускладнень гострого інфаркту міокарда при ожирінні з використанням копептину та MRproADM як прогностичних біомаркерів

У восьмому розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор проводить аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження. В ньому обгрунтовано підкреслюються основні положення дисертації.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті і задачам дослідження. Список використаних джерел містить 194 найменування, 136 з яких – латиницею.

Оформлення роботи відповідає існуючим вимогам і не викликає зауважень.

Таким чином, дисертація є завершеною, грамотно побудованою науковою працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення маркера вазоконстрикції копептину і маркера вазодилатації MRproADM при гострому інфаркті у хворих з ожирінням, обгрунтовано переваги застосування зофеноприлу з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднаною патологією. Результати проведеного дослідження належить кваліфікувати як науково обгрунтоване розв'язання питання оптимізації діагностики і лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Дисертаційна робота заслуговує в цілому високої оцінки, але при рецензуванні виникли такі зауваження та побажання:

- 1) в огляді літератури занадто багато уваги приділено біології тропонинів та можливостям їх застосуванням в діагностиці гострого інфаркту міокарда;
- 2) в розділі «Матеріали і методи дослідження» дуже детально описано методи визначення копептину та MRproADM;
- 3) в розділі 5 «Аналіз зв'язків між копептином, MRproADM, антропометричними показниками, параметрами кардіогемодинаміки та ліпідним профілем у хворих на ГІМ та ожиріння» на рисунках дублюються цифрові дані викладені в тексті, що ускладнює їх сприйняття, рисунок 5.6 було доцільно виключити.

Проте, ці зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного і практичного значення. Оформлення дисертації і автореферату відповідає існуючим вимогам і зауважень не викликає.

В ході рецензування роботи виникли деякі запитання:

- 1) Чому при розробці і апробації моделі стратифікації ризику рецидиву інфаркту міокарда у хворих з ожирінням обрано 7-денний період спостереження?
- 2) В Ваше дослідження включено достатньо велику кількість хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Чи були летальні випадки? Які ускладнення госпітального періоду, окрім рецидиву інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності, відзначались? У якої кількості пацієнтів?
- 3) Як Ви можете пояснити виявлені Вами кореляційні взаємозв'язки між ліпідними показниками та рівнями копептину і MRproADM?

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», виконана під керівництвом

доктора медичних наук, професора П.Г. Кравчуна, 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 доведена можливість їх використання у прогнозуванні розвитку ускладнень інфаркту міокарда. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення. Дисертація оформлена відповідно стандартам та відображає особистий внесок автора у вирішення проблеми оптимізації медичної допомоги при такій розповсюдженій, загрозливій патології як гострий інфаркт міокарда при його поєднанні з ожирінням.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях дисертаційна робота Єрмак О.С. «Оптимізація діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням рівнів копептину та проадреномедуліну» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою 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 за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач відділу атеросклерозу

та ішемічної хвороби серця

ДУ «Національний інститут терапії імені

Л.Т. Малої НАМН України),

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
 «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
 ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
 АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВІРНО

Посада *ст. і. к. с. в. а.*
 Підпис *О. С. Єрмак*

10 10 2016

С.А. Серік

доктора медичних наук, професора П.Г. Кравчуна, 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 доведена можливість їх використання у прогнозуванні розвитку ускладнень інфаркту міокарда. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення. Дисертація оформлена відповідно стандартам та відображає особистий внесок автора у вирішення проблеми оптимізації медичної допомоги при такій розповсюдженій, загрозливій патології як гострий інфаркт міокарда при його поєднанні з ожирінням.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях 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.

Завідувач відділу атеросклерозу

та ішемічної хвороби серця

ДУ «Національний інститут терапії імені

Л.Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



С.А. Серік

