

ВІДГУК

офіційного опонента,

доктора медичних наук, професора,

завідувача кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології
Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

Опаріна Олексія Анатолійовича

на дисертаційну роботу Ситіної Ірини Василівни

«Фактори кардіоваскулярного ризику та енергетичний гомеостаз у хворих на
гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу»,

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Кардіоваскулярні захворювання посідають перше місце у структурі загальної смертності як в Україні так і на глобальному рівні. Значно погіршує перебіг та прогноз серцево-судинних захворювань приєднання цукрового діабету 2 типу, поширеність якого за даними ВООЗ набуває характеру неінфекційної епідемії. Проблема коморбідності гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу пов'язана з раннім ураженням органів-мішеней та розвитком ускладнень, що призводять до інвалідизації та передчасної смертності. В основі коморбідності лежить синергізм патогенетичних механізмів, що реалізується внаслідок впливу факторів ризику. В результаті багаточисленних досліджень ідентифіковано понад 200 чинників, що впливають на розвиток кардіоваскулярних подій включно з фатальними, проте, згідно з ВООЗ 61% летальних випадків від серцево-судинних захворювань, пов'язані саме з традиційними: стать, вік, обтяжений сімейний анамнез за кардіоваскулярними захворюваннями – так звані немодифіковані та дисліпопротеїнемія, гіперглікемія, підвищений рівень артеріального тиску, ожиріння, тютюнопаління, гіподинамія – модифіковані. При оцінюванні артеріального тиску (АТ) потрібно орієнтуватись не лише на рівень "офісних значень", але й на його характеристику упродовж доби з визначенням циркадного ритму, що можливо завдяки проведенню добового моніторування

АТ, адже показано, що порушення фізіологічних ритмів АТ є прогностично не сприятливим фактором кардіоваскулярних подій.

Згідно сучасних уявлень, існують спільні ланки патогенезу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, до числа котрих входить інсулінорезистентність. Отримано дані, про розвиток інсулінорезистентності на тлі кількісного зменшення мітохондрій, зі зміною їх форми, розміру та формуванням дисфункції, з порушенням мітохондріального окислення з відокремленням зв'язаного із ним фосфорилування, що спричинює прогресуючий дефіцит АТФ, з наступною активацією процесів анаеробного гліколізу, який частково компенсує недостатність АТФ, проте швидко призводить до накопичення пірувату, надлишок якого перетворюється на лактат, з наступним розвитком ацидозу, пошкодженням цитомембран, та накопиченням їх у рідких середовищах, що призведе до формування енергодефіцитного стану. На компенсацію дисенергетичного стану включаються механізми, націлені на підвищення рівню глюкози (як основного енергетичного субстрату), а саме: у печінці та м'язовій тканині активізується глікогеноліз з утворенням глюкози, у кишківнику – підвищується активність глюкозо-6-фосфатази, що супроводжується підвищеною абсорбцією глюкози у кров, у жировій тканині – активізується ліполіз з мобілізацією неестерифікованих жирних кислот. Накопичення метаболітів жирних кислот своєю чергою порушує шлях передачі інсулінового сигналу й як наслідок транспорт глюкози у клітину – замикаючи "хибне коло" та сприяючи прогресуванню коморбідної патології з наступним розвитком ускладнень.

Враховуючи, що одним з напрямків сучасної медицини є профілактична спрямованість котра базується на концепції факторів кардіоваскулярного ризику, то досить актуальним є комплексне вивчення традиційних факторів кардіоваскулярного ризику у їх взаємодії з біомаркерами енергетичного забезпечення організму та

циркадним ритмом артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом Харківського національного медичного університету в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки. Робота є фрагментом НДР «Стратифікація та корекція кардіоваскулярного ризику у хворих з метаболічним синдромом» (номер держреєстрації 0107U001394). Здобувач приймав участь у проведенні відбору тематичних хворих, клінічному обстеженні пацієнтів, проведенні добового моніторингу АТ, організації лабораторного обстеження хворих, з подальшою інтерпретацією отриманих результатів, написанні наукових праць.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі.

Для реалізації поставленої мети було сформовано базу достатньої кількості хворих – 126 осіб: 50 – становили основну групу хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, 46 осіб – склали групу порівняння та 30 відносно здорових осіб становили групу контролю. Обстеження хворих здійснювалось із залученням широкого комплексу високоінформативних клініко-лабораторних і клініко-інструментальних методів обстеження. При статистичному аналізі використовували сучасні методи варіаційної статистики з залученням непараметричних методик та покрокового регресійного аналізу.

Наукова новизна отриманих даних.

Під час проведення аналізу даних, встановлені взаємозв'язки між факторами кардіоваскулярного ризику та патологічними типами циркадного

ритму АТ та виявлені достовірні зсуви у біоенергетичних процесах у бік енергодефіциту при циркадних ритмах «non-dipper» та «night-peaker». Виявлено, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу переважають патологічні типи добового профілю АТ, перш за все, «non-dipper» та «over-dipper» тоді як у хворих на ГХ без ЦД 2 типу, домінує фізіологічний тип добового профілю АТ – «dipper».

Продемонстровано різноспрямовані порушення редокс-рівноваги у тіолдисульфідній системі: у хворих на гіпертонічну хворобу зсув у бік відновлення, а при наявності цукрового діабету – зсув у бік окислення. Визначено, що хворим на ГХ з ЦД 2 типу характерні порушення біоенергетичних процесів у вигляді вираженого енергодефіциту, в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу без супутніх глюкометаболічних порушень.

Встановлений вплив факторів кардіоваскулярного ризику на порушення енергетичного гомеостазу, про що свідчать виявлені взаємозв'язки між маркерами енергетичного забезпечення організму (коефіцієнти співвідношення АТФ/АМФ), маркером анаеробного гліколізу (коефіцієнти співвідношення лактат/піруват), маркером активації ліполізу (коефіцієнт співвідношення НЕЖК/гліцерол), порушенням редокс-рівноваги (тіолдисульфідний коефіцієнт) і рівнем глюкози крові, тригліцеридів у сироватці крові, тютюнопалінням, рівнем АТ, абдомінальним ожирінням.

На підставі покрокової логістичної регресії, з урахуванням факторів кардіоваскулярного ризику та маркерів біоенергетичних процесів, розроблені математичні моделі формування та розвитку гіпоенергетичного стану з визначенням прогностичних чинників.

Практичне значення.

Комплексне вивчення факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, у взаємозв'язку з інструментальними методами дослідження (добове моніторування

артеріального тиску) та дослідженням біоенергетичних процесів, надає можливість, розширити уявлення про вплив чинників серцево-судинного ризику на формування патологічного добового профілю артеріального тиску та порушення енергетичного гомеостазу, що дозволить визначити індивідуальний прогноз перебігу коморбідної патології та сприятиме покращенню вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень.

З метою прогнозування перебігу ГХ наряду з традиційними чинниками серцево-судинного ризику, рекомендовано включати показники активності ліполізу, аденілової та тіолдисульфідної систем.

З метою прогнозування виникнення та розвитку енергометаболических порушень рекомендовано виявлення факторів кардіоваскулярного ризику у взаємозв'язку з показниками енергетичного забезпечення організму, зокрема лактату, пірувату, неестерифікованих жирних кислот, гліцеролу та АТФ, АМФ, АДФ.

Отримані результати роботи було впроваджено в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №11», КЗОЗ «Золочівська центральна районна лікарня», РТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», ПП «Консультативна поліклініка» м. Харкова, Центру первинної медико-санітарної допомоги Красноградського району, Центру первинної медико-санітарної допомоги Сахновщинського району, КЗОЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги Дергачівського району, амбулаторія ЗПСМ м. Дергачі».

Оцінка змісту і оформлення роботи

Дисертаційна робота написана згідно вимогам, що висуваються щодо оформлення дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Структура роботи: вступ, огляд літератури, п'ять розділів власних досліджень, заключення, висновки, практичні рекомендації, список літератури.

У вступі автор обґрунтовує актуальність тематики, формулює мету і задачі дослідження, викладає наукову новизну та практичне значення роботи, наводить отримані результати роботи у публікаціях.

У розділі огляд літератури аналізуються сучасні дані щодо епідеміологічних особливостей гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Велика увага приділяється традиційним факторам кардіоваскулярного ризику, наведені особливості енергетичних процесів, що мають місце у хворих при наявних патологічних станах.

У розділі, що присвячений матеріалам та методам дослідження докладно представлено клінічну характеристику груп хворих та методику обстеження.

У розділі, що розпочинає власні дослідження спочатку наведені дані, стосовно поширеності серед груп хворих модифікованих та немодифікованих факторів кардіоваскулярного ризику, виявлені та проаналізовані зв'язки між ними

В наступному розділі з'ясовані основні характеристики артеріального тиску, що були визначені за допомогою його добового моніторування. Проведений аналіз циркадного ритму в залежності від наявності факторів кардіоваскулярного ризику. Ще одним інструментальним методом, що був застосований у даній роботі це ехокардіографія, результати що були отримані під час даної методи та аналіз параметрів структурної перебудови серця в залежності від наявних факторів ризику були наведені і другій частині цього розділу.

Ще один з розділів власних досліджень присвячений аналізу основних маркерів біоенергетичних процесів у групах хворих. Наведені дані стосовно змін у енергетичних процесах в залежності від певних факторів кардіоваскулярного ризику, з'ясовані зміни енергетичного забезпечення при різних типах циркадного ритму артеріального тиску.

Розділ, що завершує власні дослідження є обґрунтування розробленої математичної моделі, що стосується прогнозування розвитку

дисенергетичного стану з визначенням валідних чинників порушення біоенергетичного процесу на різних ланках.

У наступному розділі автор підсумовує викладений матеріал

Висновки та практичні рекомендації обґрунтовані, випливають з результатів дослідження та можуть бути використані у практичній медицині.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 друкованих робіт, із них 5 статей у фахових наукових виданнях, 14 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях та міжнародних конгресів

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

В цілому дисертаційна робота Ситіної І.В., заслуговує на позитивну оцінку, проте слід зауважити на певні недоліки, що були виявлені при ознайомленні з роботою, а саме: практичні рекомендації носять дещо декларативний характер, їх було б доцільно більш конкретизувати, деяка частина літературних джерел має видання більш 5-річної давнини. Одночасно слід підкреслити, що дані зауваження не носять принципового характеру й не знижують позитивної оцінки роботи.

У плані дискусії прошу дисертанта надати відповідь на наступні запитання:

1. Енергетичний гомеостаз, базується на численних біоенергетичних процесах з утворенням певних метаболітів, чому саме дані показники Ви обрали для оцінювання біоенергетичних процесів

2. У Вашій роботі проводились ехокардіографічні дослідження, чим Ви можете пояснити порушення енергетичних процесів при гіпертрофії міокарду лівого шлуночка серця?

Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Ситіної Ірини Василівни «Фактори кардіоваскулярного ризику та енергетичний гомеостаз у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу», що подана на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук, є кваліфікаційною, завершеною науково-дослідною роботою, в якій містяться обґрунтовані результати щодо вирішення актуальної науково-практичної задачі, а саме – оптимізації діагностики та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу, на підставі комплексної оцінки критеріально значущих факторів серцево-судинного ризику у їх взаємодії з біомаркерами енергетичного забезпечення організму та циркадним ритмом артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

За науковою новизною, актуальністю, методологічним підходом, обсягом та рівнем проведених досліджень, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затверджено постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри терапії,
ревматології та клінічної фармакології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



О.А. Опарін