

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора,

завідувача кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології

Харківської медичної академії післядипломної освіти

Опаріна Олексія Анатолійовича

на дисертаційну роботу Молодана Д.В.: «Роль безсимптомної гіперурикемії

в розвитку ендотеліальної дисфункції

у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням»,

представлену в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04

при Харківському національному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби.

I. Актуальність дисертаційної роботи

Сьогодні ми можемо констатувати, що поліморбідна патологія є станом який розповсюджений в усьому світі і носить характер пандемії. Поясненням цього може бути формування пула захворювань, які отримали назву хвороб «цивілізації», або «хвороб способу життя». Перші місця у цьому списку посідають гіпертонічна хвороба (ГХ) та ожиріння (ОЖ). Ці захворювання супроводжуються розвитком гемодинамічних порушень, змінами метаболізму ліпідів і вуглеводів. В останній час особлива увага звертається на порушення пуринового обміну, а саме на явище безсимптомної гіперурикемії (БГУ), що досить часто супроводжує зазначені стани. Проведені дослідження показали, що сечова кислота (СК) має прооксидантну дію, здатна ініціювати низькоінтенсивний хронічний запальний процес та зумовлює підвищення артеріального тиску і розвиток інсулінорезистентності. Шкідливий вплив таких порушень на функціональний стан ендотелію вірогідно посилює існуючі зміни серцево-судинної системи та призводить до формування нових патологічних станів.

Відомо, що процес регуляції судинного тонуусу значною мірою залежить від ендотелію. Попередження ушкодження судинної стінки відбувається завдяки синтезу системних вазодилататорів, найважливішим з

яких вважається оксид азоту. Дисфункція ендотелію впливає не тільки на зміни судинного тону. Порухення ендотеліальної функції зумовлює виникнення ряду змін з боку судинної стінки, що призводить до її практично незворотнього ремоделювання, а також стає безпосередньою причиною запуску процесів атерогенезу та тромбоутворення.

Підвищення артеріального тиску впливає на стан ендотелію за рахунок гемодинамічної дії, в свою чергу вплив ОЖ зростає при збільшенні індексу маси тіла та у хворих з абдомінальним ОЖ. Обидва патологічні стани пов'язані із формуванням нейрогуморальних та метаболічних порушень, активацією перекисного окислення ліпідів, цитокіновим дисбалансом і домінуванням запальних процесів. Згідно з останніх рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, встановлено, що підвищення рівня сечової кислоти є незалежним фактором розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ. Не дивлячись на те, що ситуація виглядає начебто зрозумілою вона все ж потребує більш детального осмислення.

Є свідчення того, що СК може виконувати в організмі антиоксидантну функцію, бути нейронстимулятором і нейропротектором. У людей, що мають підвищений рівень сечової кислоти рідше виникає хвороба Альцгеймера і Паркінсона.

Важливим питанням у розумінні патологічної дії сечової кислоти є визначення етапу, починаючи з якого, розпочинається її вплив на формування серцево-судинної патології. Це є важливим з точки зору наукових досліджень і практичної лікарської діяльності, так як, дає розуміння початку проведення профілактичних і лікувальних заходів з огляду на ураження судин. Адже існуючі на сьогодні референтні показники сечової кислоти впроваджені із погляду на формування ревматичної патології, а саме подагри.

Наведені факти є доказом того, що дослідження Молодана Д.В., метою якого стала оптимізація діагностики функціональних порушень ендотелію

судин у випадку поєднання ГХ з ОЖ та БГУ методом вивчення клініко-біохімічних маркерів ендотеліального стану, порушень ліпідного і вуглеводного обміну, рівня С-реактивного білка та їх взаємозалежності, можна вважати актуальним.

II. Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота відповідає плану науково-дослідницьких робіт Харківського національного медичного університету та становить собою частину науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на ГХ у поєднанні з ОЖ на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень», номер державної реєстрації 0112U002385. Автор дисертації – один з виконавців даного дослідження.

III. Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків і рекомендацій

Автор роботи провів ретельний аналіз достатньої кількості сучасних літературних джерел, у яких висвітлено особливості впливу сечової кислоти на функціональний стан ендотелію судин та формування комплексу патологічних змін у хворих на ГХ на тлі ОЖ.

Кількість пацієнтів, обстежених в рамках даної дисертаційної роботи, достатня. Всього вивчались 124 випадків ГХ, асоційованої з ОЖ, у кожному з яких був виявлений певний вміст сечової кислоти у крові. До групи порівняння (22 хворих) увійшли пацієнти на ГХ з індексом маси тіла та рівнем сечової кислоти у межах нормальних значень. Контрольну групу склали 20 пацієнти, співставимі з основною групою за статтю і віком, але без патології з боку серцево-судинної системи.

Дослідження проведені з використанням сучасних високоінформативних клініко-біохімічних та інструментальних методів

діагностики, завдяки чому отриманий об'єм інформації достатній для якісного аналізу та обробки отриманих результатів.

Пацієнтам було проведено рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, зроблена електрокардіографія та ультразвукова діагностика серця і судин. Наявність ендотелійзалежної вазодилатації визначалась методом ультразвукового дослідження. Ферментативні методи аналізу крові дозволили визначити вміст глюкози, сечової кислоти та показників ліпідного обміну. Метод імуноферментного аналізу застосовувався для дослідження інсуліну та глікозильованого гемоглобіну, асиметричного диметиларгініну (ADMA), мікроальбумінурії. Наявність та ступінь ОЖ визначались на основі розрахунків індексу маси тіла, інсулінорезистентність визначалась за індексом HOMA. Дослідження метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) відбувалось у процесі спектрофотометрії.

Статистична обробка даних була проведена за допомогою пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0. Під час проведення дослідження були використані такі методи параметричної та непараметричної статистики: дисперсійний аналіз і критерій Мана-Уїтні – для виявлення розбіжностей між групами; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена і множинний регресійний аналіз – для встановлення взаємозв'язків; кластерний аналіз – для розподілу вибірки на групи.

Таким чином, комплексне використання клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження з подальшою ефективною та достовірною статичною обробкою забезпечило високий методичний рівень дослідження, що свідчить про обґрунтованість та достовірність сформульованих наукових положень, висновків і рекомендацій.

IV. Наукова новизна

Науковою новизною результатів дослідження можна вважати виявлення патогенетично важливого зв'язку між підвищенням рівня сечової

кислоти у крові пацієнтів, погіршенням стану ендотелію і зростанням активності хронічного запалення та оксидантного стресу, встановленого у процесі поглибленого вивчення впливу різних рівнів сечової кислоти на виникнення морфофункціональних змін ендотелію у хворих на ГХ у поєднанні з ОЖ.

Вперше у хворих на гіпертонічну хворобу з ОЖ і БГУ, було досліджено зміни АДМА, маркера, підвищення якого свідчить про розвиток атеросклеротичного ураження судин та несприятливий прогноз. Виявлено, що зростання рівня АДМА супроводжує підвищення вмісту сечової кислоти.

Важливим результатом дослідної роботи стало визначення рівня сечової кислоти, при якому відбувається значне погіршення функціонального стану ендотелію. Одночасно такі показники були виведені для двох груп – пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією та з нормальними значеннями вмісту сечової кислоти.

V. Практичне значення результатів дисертації

Отримані автором результати дослідної роботи дозволили визначити пограничне значення вмісту сечової кислоти (як при гіперурикемії, так і при нормоурикемії), перевищення якого призводить до погіршення стану ендотелію, а також стає причиною прогресування хронічного запального процесу та оксидативного стресу у пацієнтів з поєднанням ГХ і ОЖ, що визначає практичну цінність дисертації.

Доведено, що необхідно дотримуватись комплексного підходу до діагностики функціонального стану ендотелію у хворих на ГХ на тлі ОЖ. Це передбачає заходи з визначення ендотелій залежної вазоділатації, активності АДМА, мікроальбумінурії, оцінку вмісту метаболітів оксиду азоту, продуктів обміну вуглеводів та ліпідів, показників оксидантного стресу, С-реактивного білка при одночасному дослідженні антропометричних даних, вираженості ГХ та рівня урикемії. Запропонований алгоритм, дозволяє

лікарю практичної охорони здоров'я підвищити ефективність діагностичного і лікувального етапів ведення хворих на ГХ на тлі ОЖ з БГУ.

У ході виконання дослідницької роботи було запропоновано метод визначення показників функціонального стану ендотелію судин методом моделі множинної регресії, яка базується на антропометричних та лабораторних даних, таких як вміст сечової кислоти в крові, індексу маси тіла і коефіцієнта атерогенності. Доведено, що визначення таким способом ендотелійзалежної вазодилатації, тотожне результатам ультразвукового дослідження у хворих на ГХ з ОЖ і БГУ.

Сформульовані у роботі результати та висновки можуть бути рекомендовані для впровадження у практичну діяльність лікаря-терапевта, кардіолога, лікаря загальної практики та сімейної медицини.

VI. Повнота викладу основних положень дисертації в публікаціях

У надрукованих автором працях у достатньому обсязі викладені основні положення дисертаційної роботи. Всього опубліковано 12 наукових робіт по темі дисертації, із них 7 статей – у наукових виданнях рекомендованих МОН України, 3 у закордонних виданнях, 10 одноосібно, отримано 2 патенти України на корисну модель, опубліковано 20 робіт у збірниках наукових праць, матеріалів відповідних наукових конференцій, конгресів, з'їздів та форумів.

Зміст наукових праць та матеріали дисертації в повному обсязі розкриті в рамках науково-практичних конференцій, симпозіумів та конгресів, які відбувались в межах України та країн СНД.

VII. Побудова та зміст дисертації

Текст дисертації Молодана Д.В. написаний українською мовою, стиль викладення відповідає нормам літературної мови. Побудована робота згідно з загальноприйнятим планом та відповідно до сучасних вимог оформлення. Традиційно представлені основні розділи: вступ, огляд літератури, клінічна

характеристика обстежених хворих, опис методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури.

Вступ розкриває актуальність обраної теми дослідження, після нього сформульована основна мета та визначені завдання дисертації, зроблений акцент на науковій новизні та цінності отриманих результатів для практичної діяльності, відображений особистий внесок автора роботи.

Огляд літератури в повному обсязі розкриває тему сучасних уявлень щодо процесів розвитку гіперурикемії та механізмів порушення функції ендотелію у хворих з поєднанням ГХ та ОЖ.

Другий розділ містить детальну клінічну характеристику проведених досліджень пацієнтів з описом застосованих методів дослідження.

Розділи власних досліджень присвячені отриманим результатам спостережень автора.

Заключна частина узагальнює інформацію, викладену в попередніх розділах, містить обговорення та підведення підсумків роботи.

Розділи дисертації відповідають поставленій меті та завданням, викладення ведеться логічно, грамотною медичною мовою. Кожний розділ власних досліджень завершується відповідними висновками.

Сформульовані наукові положення, висновки і рекомендації мають логічний зв'язок з основним змістом дисертаційної роботи.

VIII. Відповідність дисертації спеціальності та галузі науки, за якими вона представлена до захисту

Дисертаційна робота, виконана Молоданом Д.В., відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

IX. Зауваження

В процесі ознайомлення з роботою виникли деякі зауваження, що не є принциповими і не зменшують теоретичну та практичну значущість

проведеного дослідження. Так, в огляді літератури наведено надлишково детальний опис біохімічних механізмів ушкоджуючої дії сечової кислоти на стан клітин. Деяку частину таблиць доречно трансформувати у рисунки, що дозволить краще продемонструвати отримані в роботі результати.

Х.Запитання:

1. Чи враховували Ви при відборі хворих у дослідження вплив діуретичних засобів на розвиток БГУ?
2. В роботі проаналізовано динаміку АДМА. Чим обумовлений вибір саме цього показника в якості одного із маркерів стану ендотелію?

ХІ.Висновок:

Отже, дисертаційну роботу Молодана Д.В. на тему: «Роль безсимптомної гіперурикемії в розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням», можна вважати актуальною, вона має наукову новизну та практичну значимість. Достатнім є обсяг та методичний рівень досліджень, проведених в процесі її виконання.

Ці факти свідчать про відповідність роботи Молодана Д.В. вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07. 2013 та № 656 від 19.08.2015, щодо кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. А її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри терапії, ревматології
та клінічної фармакології Харківської
медичної академії післядипломної освіти
д. мед. н., професор

