

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук Рудика Юрія Степановича,

завідувача відділу клінічної фармакології та

фармакогенетики неінфекційних захворювань

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

на дисертаційну роботу Молодана Д. В. на тему «Роль безсимптомної гіперурикемії та ступінь вираженості 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.

Актуальність дослідження та його зв'язок з планом наукових робіт

У формуванні патології серцево-судинної системи важливу роль відіграє порушення функціонального стану ендотелію. Це пов'язано з його центральною роллю у підтримці нормального функціонального стану судин. Будь-яка судинна патологія розпочинається зі змін ендотелію. Саме тому представлене дослідження, в якому було проведене вивчення зв'язку між рівнем сечової кислоти та станом ендотелію судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні із ожирінням є актуальним і важливим для наукової і практичної діяльності. Важливість роботи також зумовлена високою розповсюдженістю гіпертонічної хвороби і ожиріння в Україні, яка має характер пандемії. Так, за даними ВООЗ, кількість хворих на гіпертонічну хворобу складає 31%, а ожиріння - 54% дорослого населення України і має тенденцію до зростання. Дане поєднання хвороб носить взаємообтяжуючий характер на стан судин і супроводжується виникненням метаболічних порушень. Летальність у даній групі хворих, попри всі зусилля медицини, залишається вкрай високою. Отже-

існує нагальна потреба у впровадженні в широку клінічну практику доступних способів комплексної оцінки стану судинної стінки.

У світлі останнього питання цікавим є те, що переважна частина таких хворих має безсимптомну гіперурикемію - частота її виявлення настільки висока, що, наприклад, вона була впродовж тривалого періоду одним з обов'язкових діагностичних критеріїв метаболічного синдрому. Одночасно у випадку коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби і ожиріння питання про зв'язок між підвищенням сечової кислоти та ризиком виникнення кардіоваскулярної патології залишається незрозумілим та вкрай суперечливим.

Підвищення концентрації сечової кислоти в свідомості лікарів у більшості випадків асоціюється лише з розвитком подагри. Але, починаючи з 19 сторіччя існує припущення про існування зв'язку між рівнем сечової кислоти та виникненням серцево-судинної патології та смертності за відсутності ураження суглобів. Як правило, йдеться про виявлення такого зв'язку при підвищенні сечової кислоти в межах від 460 мкмоль/л до 800 мкмоль/л. Однак часто наводять і значно нижчі цифри, а окремі автори припускають прямий вплив сечової кислоти на ендотелій судин.

Відомим є факт, що сечова кислота володіє антиоксидантними властивостями та встановлено факт її протекторного впливу на центральну нервову систему (зокрема - при ішемічному інсульті та ряді нейродегенеративних захворювань). Наявність повідомлень про протекторний та пошкоджуючий вплив однієї й тієї ж самої речовини на організм людини є вкрай нетиповою і вносить додаткову складність у вивчення ролі цієї сполуки.

Таким чином, проведені дослідження носять вкрай суперечливий характер. Частково цей факт можна пояснити виходячи з припущення про нелінійний характер взаємозв'язку між рівнем урикемії та ураженням органів. Також її підвищення в організмі може бути наслідком вкрай різноманітних за своєю природою патологічних процесів. Одночасно на рівень сечової кислоти можуть впливати ціла низка широко застосовуваних медикаментозних засобів.

У частині проведених раніше досліджень, особливо - на загальній популяції це не було враховане.

Таким чином, дослідження, проведене Молоданом Д. В. присвячене одному з актуальних питань сучасної медицини- вивченню функціонального стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. Воно спрямоване на визначення ранніх, потенційно оборотних проявів пошкодження судин - ендотеліальної дисфункції, причому як при гіперурикемії, так і у хворих з нормоурикемією.

Зв'язок роботи з науковими програмами і планами

Дисертаційна робота Молодана Д. В. «Роль безсимптомної гіперурикемії в розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням» виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Харківської національного медичного університету та є фрагментом наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №1 «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень», № держреєстрації 0112U002385. Автор дисертаційної роботи був співвиконавцем цього дослідження.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Вирішуючи поставлені задачі, автор опрацював дані сучасної літератури про вплив сечової кислоти на формування патологічних порушень при гіпертонічній хворобі та ожирінні та участь сечової кислоти у розвитку порушень функціонального стану ендотелію.

Клінічне дослідження було проведено 146 хворим на гіпертонічну хворобу, що асоційована із ожирінням, з різними показниками сечової кислоти крові. Також у дослідженні приймали участь 22 хворих на гіпертонічну хворобу з нормальним індексом маси тіла та показниками сечової кислоти крові у межах

норми. До групи контролю увійшли 20 пацієнтів без патології серцево-судинної системи, що були порівнянні за статтю та віком із основною групою. У дослідженні використовувались сучасні високоінформативні клініко-біохімічні та інструментальні методи дослідження. Проводилась реєстрація ЕКГ, рентгенологічне дослідження органів грудної клітини, ультразвукове дослідження серця та судин. За допомогою ультразвукового методу здійснювалось визначення ендотелійзалежної вазодилатації. Вміст глюкози, сечової кислоти крові та ліпідний спектр визначали за допомогою ферментного способу. Метаболіти оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) визначали спектрофотометричним методом. Дослідження асиметричного диметиларгініну, мікроальбумінурії, інсуліну та глікозильованого гемоглобіну проводили за допомогою імуноферментного методу. Розраховували індекс маси тіла та індекс НОМА.

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0. На першому етапі розрахунку були отримані дискриптивні статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є: медіана і середнє значення як заходи положення; стандартне відхилення і квартилі як міри розсіювання; мінімальне і максимальне значення як показник розмаху вибірки. У роботі використовувалися методи параметричної та непараметричної статистики: для визначення відмінностей між групами використовувався дисперсійний аналіз і критерій Мана-Уїтні; для аналізу взаємозв'язків - коефіцієнт рангової кореляції Спірмена і множинний регресійний аналіз; для стратифікації вибірки - кластерний аналіз.

Отримані результати дослідження були правильно інтерпретовані, висновки є аргументованими та логічно підводять підсумки результатів роботи.

Наукова новизна роботи

Полягає у проведенні поглибленого аналізу взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти та функціональним станом ендотелію у хворих на гіпертонічну

хворобу у поєднанні з ожирінням. Було встановлено, що по мірі зростання концентрації сечової кислоти у крові хворих відбувалось погіршення стану ендотелію, а також активація хронічного запалення та оксидантного стресу. Вперше було досліджено зміни активності асиметричного диметиларгініну у даної групи хворих, що є інгібітором ендотеліальної синтази оксиду азоту та може розглядатись як суттєвий, додатковий до традиційних, фактор, який свідчить про несприятливий перебіг серцево-судинних захворювань. Встановлено, що рівень асиметричного диметиларгініну пов'язаний із змінами функціонального стану ендотелію та тяжкістю стану хворих. Важливим підсумком дослідження було встановлення рівнів сечової кислоти, починаючи з яких відбувалось більш значне погіршення функції ендотелію. Такі показники були встановлені як для хворих із нормальним рівнем сечової кислоти (312,0 мкмоль/л), так і для пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією (542,5 мкмоль/л).

Значення дисертаційної роботи для практики

Проведене дослідження є важливим для лікувальної практики. Визначення показників сечової кислоти слід використовувати при оцінці стану хворого та функції ендотелію. Так, погіршення функціонального стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням слід очікувати, починаючи зі значень сечової кислоти 312 мкмоль/л, що не виходить за межі встановлених на сьогодні норм. Наступний виявлений розподільчий рівень концентрації сечової кислоти складає 542,5 мкмоль/л. Для осіб, що мають вищий рівень сечової кислоти характерні суттєво гірші показники функціонального стану ендотелію, що свідчить про перехід до більш важкого етапу ушкодження ендотелію.

З практичної точки зору важливим результатом роботи є встановлення взаємозв'язків між рівнем сечової кислоти, змінами стану ендотелію, порушеннями метаболізму вуглеводів, ліпідів, наростанням хронічного запального процесу та оксидантного стресу.

Також у даному дослідженні була запропонована модель розрахунку ендотелійзалежної вазодилатації, що базується на визначенні сукупності лабораторних показників (сечової кислоти, індексу маси тіла та коефіцієнту атерогенності). Визначена таким чином функція ендотелію дозволяє отримати результати, що співставні із показниками, отриманими у ході виконання ультразвукової манжеткової проби. Даний математичний метод вигідно вирізняється тим, що не потребує задіяння коштовного обладнання та призначення додаткових методів дослідження. Це спрощує та робить більш доступною комплексну оцінку стану ендотелію і може застосовуватись у випадку відсутності можливості проведення ультразвукового дослідження судин.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

У публікаціях у повній мірі відображені основні положення та результати даного дослідження. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць: 7 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті у іноземних виданнях та 2 у виданнях науко-метричної бази SCOPUS отримано 2 патенти України на корисну модель; 20 робіт опубліковано у збірниках наукових праць, матеріалах наукових конференцій, конгресів, форумів та з'їздів.

Матеріали дисертаційної роботи неодноразово доповідались на науково-практичних конференціях, конгресах, симпозіумах, з'їздах в Україні та країнах СНД.

Характеристика змісту дисертаційної роботи

Побудова кандидатської дисертації Молодана Д. В. включає традиційні розділи: вступ, огляд літератури, клінічну характеристику обстежених хворих, опис методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури.

У розділі огляду літератури висвітлюються сучасні уявлення про механізми розвитку гіперурикемії та формування ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням. Другий розділ присвячений детальній клінічній характеристиці обстежених хворих та використаним методам дослідження. У третьому, четвертому та п'ятому розділах наводяться результати власних спостережень. У заключній частині проводиться обговорення та узагальнення отриманих результатів. Усі розділи дисертації узгоджуються з поставленими задачами, викладені логічно, грамотною медичною мовою.

Підсумки, висновки та практичні рекомендації чітко викладені і відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

Зауваження

Принципових зауважень до роботи немає, але на наш погляд текст дисертації переобтяжений значною кількістю таблиць, що дещо ускладнює сприйняття матеріалу. Інколи в тексті повторюються результати дослідження, які представлені у таблицях.

Зазначені зауваження не є принциповими та не знижують загальний рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

Запитання:

1. Скажіть чим, на Вашу думку, можна пояснити виявлення розподільчого рівня між кластерами у групі хворих з нормоурикемією (312 мкмоль/л), який не виходить за межі встановленої на сьогоднішній день норми ?

2. Чи можна пояснити розвиток ендотеліальної дисфункції у досліджуваних хворих лише урикемією ?

Висновок

Дисертаційна робота Молодана Д. В. на тему: «Роль безсимптомної гіперурикемії та ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням», є кваліфікаційною науковою працею, в якій представлені шляхи оптимізації діагностики порушень функціонального стану ендотелію судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням та безсимптомною гіперурикемією, що є вирішенням однієї з актуальних задач внутрішньої медицини.

Актуальність обраної теми, наукова новизна, практична значимість, обсяг проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07. 2013 та № 656 від 19.08.2015, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Автор дисертації Молодан Д.В. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02. - внутрішні хвороби.

**Завідувач відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань ДУ «Національний інститут
терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»
доктор медичних наук**



Ю. С. Рудик

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

ВІРНО

Підпис: *Ю. С. Рудик*

20 р.