



ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

керівника відділення репродуктивної ендокринології

ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, м. Київ,

доктора медичних наук, професора

ЛУЧИЦЬКОГО ЄВГЕНА ВАСИЛЬОВИЧА

на дисертаційну роботу

БІЛАЯ СЕРГІЯ ІВАНОВИЧА

«Удосконалення діагностики та лікування

уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом»,

подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ17.600.060

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,

що створена відповідно до наказу в.о. ректора Запорізького

державного медико-фармацевтичного університету від 27.06.2023 р.

№240 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань

22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів. Дисертаційна робота Білая С.І. «Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом» присвячена вирішенню актуального завдання урології, а саме встановленню діагностичного значення порушень пуринового обміну та циклу трикарбонових кислот в патогенезі формування уратних каменів, розробці методу лікування кверцетином уратного нефролітіазу, а також диференційованого підходу до комплексного лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом.

Сечокам'яна хвороба – це захворювання обміну речовин, яке характеризується наявністю каменів у нирках і сечових шляхів та виникає внаслідок дії різних екзогенних і ендогенних причин, включаючи спадковий характер. Найбільш важливими патогенетичними ендогенними чинниками вважаються: перенасичення сечі каменеутворюючими компонентами, коливання

pH сечі та діурезу, співвідношення інгібіторів та промоторів кристалізації і агрегації у сечі, наявність інфекції, порушення відтоку сечі та інші. Одним з найбільш поширених захворювань, коморбідних з сечокам'яним захворюванням є метаболічний синдром. Хворі з метаболічним синдромом мають підвищений ризик розвитку сечокам'яної хвороби з вказівкою, що його слід оцінювати як системний розлад. Найважливішим фактором, який зв'язує сечокам'яну хворобу та серцево-судинні захворювання з метаболічним синдромом є двонаправленість метаболічних реакцій, пов'язана з цими порушеннями. До наведених факторів відносять: середу утворення каменю, літогенні властивості сечі, фактори навколишнього середовища (дієта), а також оксидативний стрес, запальні зміни та молекулярні дисфункції, які мають загальний вплив на метаболізм та змінення речовин в сечі. Виявлено, що причиною низького рівня pH сечі є зв'язок ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому. Низький рівень pH сечі водночас є основним фактором розвитку сечокам'яних каменів.

При уратному нефролітіазі перспективне застосування лікарських засобів, які підвищують стійкість нирок до ішемії, викликають сечогінний, спазмолітичний ефекти, підсилюють виведення сечовини та інших азотистих продуктів обміну речовин, захищають нирки при патологічних процесах. Однак арсенал рослинних лікарських засобів, які застосовуються при уратному нефролітіазі, нирковій недостатності, гіперурикемії, гіперурикурії, азотемії, вельми обмежений. Найбільший інтерес в плані лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом являють флавоноїди, які беруть активну участь у пуриновому, електролітному, азотистому, ліпідному та вуглеводному обміні. Одним з біофлавоноїдів є квертин, який виявляє значну мембраностабілізуючу, протизапальну, антиоксидантну, гіпотензивну, діуретичну, гіпоазотемічну, нефропротекторну та гіпоглікемічну дію.

У зв'язку з цим діагностика та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом є актуальною проблемою в урології, необхідною умовою та важливим розділом метафілактики сечокам'яної хвороби.

Враховуючи вище сказане, тема дисертаційної роботи Білая С.І. є доцільною та актуальною, а проведені дослідження є важливим як з теоретичної, так й з практичної точки зору.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри урології Запорізького державного університету «Діагностичне та прогностичне значення лабораторних методів дослідження біологічних середовищ при травматичних пошкодженнях нирки і пошкодженнях внаслідок обструкції верхніх сечових шляхів та їх лікування» (№ державної реєстрації 0118U007137). Автор є безпосереднім співвиконавцем цієї НДР.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи Білая С.І. безсумнівна, що вказує на обґрунтування особливостей порушення пуринового обміну у хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом – визначення рівня лимонної кислоти, глутаміну, активності ксантинооксидази та кислотності сечі. Проведено порівняльне комплексне співставлення показників функціонального стану нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного та електролітного обміну, процесів перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, показників якості життя по опитувальнику WISQOL у хворих на уратний нефролітаз та уратний нефролітаз, асоційованого з метаболічним синдромом. Показана роль активації окисної модифікації білків та процесів перекисного окиснення ліпідів і значення корекції їх в лікуванні хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом.

Розроблено метод медикаментозного лікування у хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом. Доведено, що для літолізу уратних каменів та зменшення частоти їх рецидивування доцільно призначати кверцетин на тлі диференційованої уриколітичної та урикостатичної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси.

Практичне значення отриманих результатів. Втілено в практику для покращення діагностики порушень пуринового обміну у хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом визначення рівня лимонної

кислоти, глутаміну, активності ксантинооксидази. Запропоновані доступні біохімічні показники функціонального стану нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну, процесів перекисного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи та анамнестичні тести (показники якості життя) для диференційованого вибору лікарських препаратів, які корегують метаболічні процеси.

За результатами роботи розроблено метод лікування біофлавоїдом кверцетином та комплексне медикаментозне лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічними порушеннями в залежності від рівня сечової кислоти у сироватці крові та сечі, екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації. Визначені основні критерії ефективності та безпечності, принципи застосування кверцетину.

Результати дослідження впроваджено в:

- лікувально-діагностичний процес: урологічного відділення ТОВ «Вітацентр», м. Запоріжжя; урологічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, урологічного відділення ТОВ «Клініка Мотор Січ», м. Запоріжжя, Клінічного високоспеціалізованого урологічного Центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», м. Вінниця, урологічного відділення №1 КНП Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І Шаповала», м. Харків;

- у навчальний процес: на кафедрі урології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, на кафедрі урології з судовою медициною Полтавського медичного державного університету, м. Полтава, на кафедрі хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією ім. Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету, м. Тернопіль, на кафедрі урології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, на кафедрі загальної практики – сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, на кафедрі сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, на кафедрі

урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, на курсі урології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця.

Основні положення дисертації автором доповідалися та обговорювалися на III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Сучасна фармакотерапія захворювань людини та вивчення клінічних ефектів нових лікарських засобів» (Харків 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запоріжжя, 2019); науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (Харків, 2019); X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини» (Вінниця, 2019); V Міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (Харків, 2021) ; XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021); 81 Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021» on-line (Запоріжжя, 2021); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення» (Харків, 2021); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» on-line (Запоріжжя, 2022).

Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Поставлене наукове завдання дисертаційної роботи Білая С.І. повністю обґрунтоване та базується на достатній кількості клінічних спостережень. Об'єм виконаних досліджень цілком достатній

для проведення належного аналізу отриманих результатів та їх узагальнення. У дисертації чітко сформовані мета і завдання. Обрані методи дослідження повністю відповідають поставленим завданням. Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Використані статистичні методи обробки результатів дослідження переконливо доводять достовірність отриманих даних. Тому дана дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні та цілком відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, котрі сформульовані у дисертації. Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій базується на достатній кількості клінічних спостережень (рандомізоване контрольоване проспективне дослідження із залученням 183 хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом та 41 здорових осіб). Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю ґрунтуються на результатах сучасних біохімічних, імуноферментних, клініко- лабораторних, інструментальних методів дослідження. Дані результатів дослідження обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA 13 En». Висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані та логічно впливають з результатів дослідження.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових робіт, із них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 закордонні статті, 1 стаття у нефарховому журналі України, 18 публікацій у матеріалах Всеукраїнських науково-практичних конференцій та конгресів.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи. Дисертацію викладено на 196 сторінках, ілюстровано 49 таблицями та 2 рисунками. Відповідно вимогам до оформлення дисертацій (наказ Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.), дисертація складається з 2-х анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та

обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Вступ викладено за встановленою формою і дозволяє отримати чітку уяву про невіршені та суперечливі питання щодо обраної теми дослідження. Автор обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи, чітко формує мету та завдання дослідження, які відповідають сучасним потребам урології, а мета спрямована на вирішення важливої проблеми – удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом.

У розділі 1 дисертантом проведене ретельне вивчення літературних джерел, які пов'язані із поставленими завданнями. Цей розділ демонструє актуальність обраної теми та обґрунтовує доцільність проведення цього наукового дослідження.

У розділі 2 автором представлені дані про клінічну характеристику дослідження та груп хворих, методів дослідження та методик лікування хворих. У цьому розділі дисертант обґрунтував кількість пацієнтів в групах, які визначені для проведення клінічного дослідження. Представлено опис статистичної обробки результатів дослідження, що дозволило отримати достовірні дані та висновки.

У розділі 3 представлено результати дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом традиційної терапії. За результатами розділу 3 дисертантом встановлено, що у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом протягом 3-6 місяців відзначалося поліпшення функціонального стану нирок, незначне покращення ниркового кровотоку, зменшення рівня сечової кислоти у крові та сечі, активності ксантинооксидази, вмісту лимонної кислоти та глютаміну в крові на відміну від контрольної групи на уратний нефролітіаз з традиційною терапією. У хворих групи порівняння у сироватці крові рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та глюкози найістотніше знижувався, а рівень ХС ЛПВЩ підвищувався, а також пригнічувалася інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів за рахунок зниження ТБК-АП, ДК та ТК, відновлення антиоксидантної системи за рахунок підвищення рівня α -токоферолу та активності ГР, спостерігалось зниження рівня

фенілгідразонів ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ-430 протягом 3-6 місяців. У процесі лікування у хворих 2 групи спостерігалася нормалізація електролітного обміну, збільшення у сироватці крові вмісту магнію.

Розділ 4 присвячено дослідженню ефективності кверцетину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. За результатами цього розділу дисертантом встановлене наступне. Протягом терапії зменшувався рівень креатиніну і сечовини та збільшувалася швидкість клубочкової фільтрації, нормалізовувались доплерографічні показники, покращувався пуриновий обмін зі зниженням рівня сечової кислоти у сироватці крові та сечі, рівня лимонної кислоти, глутаміну та активності ксантиноксидази у сироватці крові хворих основної групи. Кверцетин у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом викликав гіпохолестеринемічну, гіпотригліцеридемічну, гіпо- β -ліпопротеїдемічну, гіпоглікемічну дію, підвищував рівень ХС ЛПВЩ у сироватці крові. Водночас нормалізувалися процеси перекисного окиснення ліпідів та білків, показники електролітного балансу. Рівень інгібітора кристалізації магнію значно підвищувався у сироватці крові та сечі через 3-6 місяців лікування кверцетином.

У розділі 5 проведена порівняльна оцінка ефективності та принципи диференційованого застосування комплексної терапії у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. Встановлено, що додавання до базисної терапії кверцетину сприяло більш істотному покращенню функціонального стану нирок, найбільш істотному зниженню показників індексу резистентності та діастолічного індексу, що засвідчувало покращення гемодинаміки нирок. Рівень гіперурикемії та гіперурикурії суттєво знижувався у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом на тлі кверцетину на відміну від групи порівняння. Комплексне лікування кверцетином та традиційною терапією лікарськими засобами, які корегують метаболічні процеси, сприяло зниженню рівня глутаміну, лимонної кислоти та активності ксантиноксидази у сироватці крові до норми на відміну від хворих 2 групи. У процесі лікування через 3-6 місяців спостерігалася більш значна гіполіпідемічна дія кверцетину на тлі базисної терапії та більш суттєве зниження рівня глюкози та

глікозованого гемоглобіну, рівня ТБК-АП, дієнових та трієнових кон'югатів, відновлення пулу ендogenous α -токоферолу та активності антиперекисного ферменту глутатіонредуктази у сироватці крові, зазначалося інгібування процесів окисної модифікації білків, нормалізації вмісту іонів калію, натрію, фосфору неорганічного, кальцію іонізованого у сироватці крові та сечі, добового діурезу та рН сечі до рівня здорових осіб, підвищення рівня інгібіторів кристалізації магнію у крові та сечі на відміну від хворих групи порівняння. У хворих основної групи зазначалося найбільш значне поліпшення показників анкети WISQOL протягом лікування кверцетином на відміну від хворих контрольної групи та групи порівняння. Розроблений метод лікування кверцетином хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом підвищував ефективність диференційованої уриколітичної, урикоглатичної та традиційної терапії, лікарських засобів, які покращують метаболічні порушення, знижував частоту рецидивів каменеутворення на 25%, скорочував ліжко-день на 4,5 діб, частоту гострих обструкцій та ниркових кольок на 33%, покращував якість життя.

У розділі «**Аналіз та обговорення отриманих результатів**» описані проведені автором співставлення власних результатів дослідження з отриманими результатами інших дослідників. Надано обґрунтування узагальнень отриманих даних.

Автором сформовано 5 **висновків**, які відповідають поставленим меті, завданням та назві дисертації. Висновки конкретні, безпосередньо впливають із отриманих результатів та змісту роботи, сформульовані чітко, є об'єктивними.

Практичні рекомендації інформативні, конкретні та базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності. Дисертаційна робота Білая С.І. не містить порушень академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, зауваження. Виявлені стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру. Наведені результати дослідження, їх аналіз, сформульовані висновки і практичні

рекомендації дозволяють стверджувати, що мета дисертаційного дослідження досягнута, а основні завдання вирішені. Зауваження не носять принципового характеру і не впливають на якість проведеного наукового дослідження.

У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Чому при уратному нефролітіазі розвивається гіперурикемія та активація каменеутворення?

2. Як оцінювали метаболічні порушення пуринів?

ВИСНОВОК

Представлена дисертаційна робота Білая Сергія Івановича на тему «Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом», (науковий керівник – д.мед.н., професор Довбиш М.А.), є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

**Керівник відділення репродуктивної
ендокринології ДУ «Інститут ендок-
ринології та обміну речовин
імені В.П.Комісаренка» НАМН України,
м. Київ, доктор медичних наук, професор**

Євген ЛУЧИЦЬКИЙ

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ЛУЧИЦЬКИЙ ЄВГЕН ВАСИЛЬОВИЧ 1689101337;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 1689101337;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E50400000027FD1401D6E45104;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 16:48 07.08.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)