

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Бенци Тетяни Михайлівни

на дисертаційну роботу

Олійник Марії Олександрівни

на тему **«КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО
ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ»**,

яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Актуальність дисертаційної роботи зумовлена тим, що цукровий діабет (ЦД) належить до найбільш поширених метаболічних захворювань людини, яке характеризується ураженням різних органів і систем організму. Кількість хворих стрімко збільшується і ЦД набуває загрозливих масштабів неінфекційної епідемії. Як і в усьому світі, в Україні зростає здебільшого захворюваність на ЦД 2-го типу, найчастіше серед людей віком від 40 до 59 років. При цьому справжня захворюваність населення на ЦД 2-го типу набагато вища, оскільки співвідношення числа зареєстрованих хворих і осіб із прихованим, недиагностованим діабетом становить 1:2, 5:3. Актуальність проблеми полягає не тільки в значному поширенні хвороби, але й у швидкому розвитку ускладнень, які спричиняють інвалідність і смерть хворих.

Незважаючи на гетерогенність ЦД 2-го типу, його патогенез обумовлений поєднанням двох основних факторів: інсулінорезистентністю (ІР) та дисфункцією β -клітин підшлункової залози. При поєднанні ЦД 2-го типу з основними компонентами метаболічного синдрому (МС), а саме дисліпідемією, ожирінням та артеріальною гіпертензією, частота виявлення ІР досягає 95%. ІР викликає компенсаторну гіперінсулінемію, яка, у свою чергу, знижує глікемію, але збільшує апетит, що сприяє розвитку ожиріння, яке в свою чергу погіршує ІР

жирової тканини, в результаті розвивається «хибне коло» на кшталт «висхідної спіралі», коли кожний більш високий рівень компенсаторної гіперінсулінемії викликає ще більше посилення ІР, що призводить до секреції інсуліну.

Особливий інтерес викликає поєднання МС та остеоартрозу (ОА). На теперішній час є дослідження, які свідчать про поєднання цих захворювань. Деякі фахівці відносяться до ОА навіть як до компоненту МС. Кожна складова МС негативно впливає на перебіг ОА. Відомо, що наявність ожиріння, ІР, дисліпідемії супроводжується появою нових метаболічних факторів ризику або маркерів, які можуть сприяти розвитку і прогресуванню ОА у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Доведено існування зв'язку між ІР та жировою тканиною, яка в умовах персистуючого запалення синтезує прозапальні цитокіни та адіпоцитокіни. Однак залишається суперечливим питання відносно того, чи впливає підвищення рівня цитокінів на метаболізм кісткової тканини, порушення якого пов'язують з розвитком та прогресуванням ОА, що також було предметом вивчення в дисертаційній роботі.

Одним із варіантів метаболічного фенотипу є діабет-індукований ОА. Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного потенціалу на локальному рівні, а також розвиток низькорівневого запалення на організменому рівні. Вважається, що ці чинники обумовлюють аномальне ремоделювання кісткової, суглобової і синовіальної тканин, призводячи до біохімічних змін, які згодом транспонуються в клінічні прояви ОА. Крім того, гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози і неферментативного глікозилювання білків може спричинити ураження м'язів і периартикулярних тканин. Таким чином, можна припустити, що при ЦД закладається біохімічна основа для формування самостійної клінічної картини ураження суглобів. Однак роль гіперглікемії, ІР та їх вплив на метаболізм кісткової тканини та клініко-рентгенологічні зміни у хворих при поєднанні ОА та ЦД 2-го типу є практично не вивченою.

Актуальною є також проблема “низької” відповіді на терапію, яка спрямована на лікування суглобового синдрому, тому вивчення впливу сучасних протизапальних препаратів на систему адипоцитокінів та ймовірність регресу кісткового ремоделювання є вкрай важливим. Виявлені зміни при вивченні цитокінів, а саме ІЛ-1 β та ФНП- α , у процесі лікування хворих на ОА із ЦД 2-го типу як з ожирінням, так і без нього, безсумнівно, будуть сприяти підвищенню ефективності терапії і розробці нових, патогенетично обґрунтованих схем.

Враховуючи викладене вище, дисертаційна робота Олійник М.О., безумовно, є своєчасною, науково актуальною і практично цінною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Представлена дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Механізми формування метаболічних і кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД 2-го типу в поєднанні з НАЖХП та методи його корекції» (№ держреєстрації 0112U001817).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну. Проведене дослідження дозволило оцінити патогенетичний вплив ІЛ-1 β , ФНП- α та показників метаболізму кісткової тканини, зокрема остеокальцину, на розвиток ОА, а також метаболічних порушень шляхом виявлення взаємозв'язків із показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у залежності від фенотипу хворих. Доведено, що при ожирінні посилюється вплив цитокінів на показники вивчених видів обміну у хворих на ОА та ЦД 2-го типу. Зазначене вказує на роль ожиріння в прогресуванні суглобового синдрому, а також ІР та дисліпідемії.

Важливо, що вперше було побудовано модель для прогнозування ступеня тяжкості перебігу ОА в залежності від ролі метаболічних показників (ожиріння,

ЦД 2-го типу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії), які відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ОА.

Крім того, здобувачем патогенетично обґрунтовано призначення діацереїну та токоферолу ацетату хворим з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу.

Практичне значення одержаних результатів

Здобувач розробила методику удосконалення ранньої діагностики ОА на тлі ЦД 2-го типу, яка передбачає проведення комплексного дослідження, поряд з показниками вуглеводного і ліпідного обміну, проведення антропометричних вимірювань (індексу маси тіла, окружності талії, окружності стегон з визначенням індексу їх співвідношення), визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α), С-реактивного білка, а також показників метаболізму кісткової тканини (остеокальцину, лужної фосфатази, кальцію, фосфору, магнію), що сприяє своєчасній діагностиці та прогнозуванню несприятливого перебігу ОА.

Патогенетично обґрунтовано призначення в комплексну терапію хворих на ОА із супутнім ЦД діацереїну та токоферолу ацетату, що призводить до зниження хронічного запалення, сприяє зменшенню больового синдрому, скутості та покращенню функції суглобів.

Практичне значення роботи підтвержене достатньо високим рівнем впровадження її результатів у роботу клінічних медичних закладів України. Крім того, матеріали дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрах вищих навчальних медичних закладів. Матеріали проведених досліджень неодноразово виголошувалися на міжнародних, всеукраїнських і регіональних науково-практичних конференціях.

Отримані результати досліджень планується використовувати у практичній охороні здоров'я, лікарями загальної практики-сімейної медицини, лікарями терапевтами, ендокринологами, ревматологами.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достатній обсяг клінічного матеріалу та правильна методична побудова дисертаційної роботи, використання сучасних клініко-лабораторно-інструментальних методів дослідження та різноманітна всебічна статистична обробка даних надали можливість здобувачеві отримати результати з високою вірогідністю, правильно їх інтерпретувати та зробити вірну клінічну оцінку, сформулювати чітко аргументовані логічні висновки.

Враховуючи все вищенаведене, наукові положення, висновки та рекомендації, що наведені в дисертації, вважаю обґрунтованими та вірогідними.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Структура дисертації повністю відповідає меті та завданням дослідження: вона містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел.

Вступ розкриває актуальність обраної теми наукового дослідження, наводить докази доцільності виконання дисертації у цьому напрямку, формулює мету та завдання дисертаційної роботи. Здобувач підкреслює новизну роботи, вказує практичне значення її результатів та описує особистий внесок у виконання дослідження.

Розділ 1 здобувач присвячує аналізу літературних джерел останніх років щодо патогенетичних механізмів розвитку ОА та його зв'язку із ЦД 2-го типу, а також визначенню наукових питань, які потребують ретельного дослідження. Огляд літератури викладений відповідно до мети і завдань, обраних здобувачем.

Розділ 2 містить інформацію про обрані методики наукових та статистичних досліджень, використання яких є достатнім для вирішення поставлених завдань, а також клінічну характеристику 104 обстежених хворих. Методи дослідження цілком відповідають сучасному рівню вимог до дисертаційних робіт, а статистична обробка, яка проведена за допомогою програмної системи, довела їх вірогідність та придатність для формулювання

висновків. Аналіз цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість автора.

Розділ 3 – це результати дослідження та їх обговорення. Містить дані щодо визначення стану клініко-рентгенологічних змін, показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ОА, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні в залежності від фенотипу хворих. Вивчення рівня цитокінів та С-реактивного білка, а також показників метаболізму кісткової тканини та наявність взаємозв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, метаболізму кісткової тканини, рівнем цитокінів та клініко-рентгенологічними змінами у хворих на ОА та при його поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням. Крім того, визначення впливу метаболічних порушень на клінічні прояви ОА містить статистичні викладки, які дозволили здобувачеві створити математичну модель прогнозування перебігу ОА у хворих на ЦД 2-го типу та визначити предиктори прогресування ОА в зазначеній популяції хворих. Також наведені дані щодо результатів ефективності лікування хворих на ОА у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням.

Розділ 4 – це аналіз та узагальнення отриманих результатів. Обговорення результатів підсумовує проведений аналіз отриманих даних та їх взаємозв'язок, що дає можливість зробити обґрунтовані та конкретні висновки.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних літературних посилань. Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, добре ілюстрована рисунками та таблицями.

Повнота викладу в опублікованих працях наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

За темою дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України (2 – одноосібні), 1 стаття у виданні іноземної держави, 11 тез доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних

науково-практичних конференцій. У зазначених публікаціях повністю відображено фактичні матеріали й висновки дисертації.

Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Принципових і суттєвих зауважень до дисертаційної роботи не виникло, але слід відзначити незначні недоліки, які не впливають на загальний позитивний висновок:

- примітки до деяких таблиць переходять на наступну сторінку та подекуди рисунки мають російськомовні позначки;
- наявність у представленому списку літератури поодиноких джерел, давність публікації яких перевищує 10 років;
- виявлена невелика кількість орфографічних та стилістичних помилок у тексті дисертаційної роботи.

Після аналізу дисертаційної роботи виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Який, на Вашу думку, механізм впливу гіпоостеокальцинемії на розвиток ОА в поєднанні з ЦД 2-го типу?
2. Чи визначалися Вами гендерні особливості ураження суглобів у хворих на ЦД 2-го типу?
3. Чим ви можете пояснити ефективність комплексного лікування із включенням діацереїну та токоферолу ацетату у хворих на ОА та ЦД 2-го типу?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Олійник Марії Олександрівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу» є завершеною науково-дослідною працею, у якій отримані нові науково-обґрунтовані результати, що у сукупності допомагають

визначенню клініко-патогенетичних особливостей перебігу ОА в осіб із ЦД 2-го типу.

Основні положення дисертації повністю відображені в достатній кількості опублікованих праць у фахових виданнях, що затверджені ДАК України, у повній мірі обговорені на медичних форумах різного рівня.

Дисертаційна робота Олійник М.О. «Клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу», за актуальністю, науковою новизною, значним обсягом досліджень, теоретичною та практичною значимістю одержаних результатів повністю відповідає всім вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

Професор кафедри терапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України,
д.мед.н., професор

Т. М. Бенца

