

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Яременко Олега Борисовича

на дисертаційну роботу

Олійник Марії Олександрівни

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

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.02. - внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

На сьогодні остеоартроз (ОА) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є дуже поширеними захворюваннями серед дорослого населення і частота цих патологій невинно зростає. ОА значно знижує якість життя і є серйозною соціально-економічною проблемою у зв'язку з тим, що є однією з провідних причин інвалідизації населення. За даними ревматологів Європи та США, на частку цієї патології припадає до 69-70% усіх ревматичних хвороб. Протягом останніх років все більшої ваги набуває проблема коморбідності, зокрема, відзначається висока частота перебігу поєднаної патології – ОА та ЦД 2-го типу, особливо в старшій віковій групі.

На поточний час механізми розвитку ОА розглядаються у тому числі в рамках метаболічного синдрому й оксидативного стресу. Так званий метаболічний варіант ОА розвивається у пацієнтів з ожирінням, ЦД та іншими метаболічними розладами і в більшості випадків є відображенням системних порушень метаболізму, що через прозапальні медіатори реалізується в суглобі. Враховуючи такі спільні патогенетичні ланки розвитку ОА, ожиріння,

інсулінорезистентності (ІР), дисліпідемії, як окислювальний стрес, роль цитокінів, ендотеліальну дисфункцію та інші, ОА відносять навіть до компонентів МС. Деякі автори навіть виділяють особливий фенотип ОА, який має зв'язок з ЦД 2-го типу – так званий діабет-індукований ОА.

У патогенезі ОА значне місце відводиться неспецифічному запаленню. При ОА відсутні класичні мікроскопічні ознаки запалення, немає вираженої інфільтрації запальними клітинами тканин суглоба, але прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін (ІЛ)-1 β , а також фактор некрозу пухлин (ФНП)- α визначаються у цих хворих у досить високій концентрації. Під впливом ІЛ-1 β хондроцити різко посилюють синтез металопротеїназ, зупиняють синтез протеогліканів і колагенів хряща. У відповідь на стимуляцію ІЛ-1 β хондроцити активізують ферменти, які потрібні для утворення оксиду азоту й простагландинів. В результаті взаємодії цитокінів, ферментів, вільних радикалів і продуктів розпаду матрикса знижується вміст протеогліканів у хрящі й порушується архітектоніка, що призводить до значних пошкоджень хрящової тканини.

В свою чергу патогенез ЦД 2-го типу також тісно пов'язаний з хронічним, низької активності запальним процесом, який супроводжується продукцією цитокінів, у тому числі ІЛ-1 β . Вважається, що збільшення рівня глюкози є індукуючим фактором для синтезу ІЛ-1 β , який здатний запускати апоптоз β -клітин. Отже, посилення місцевої продукції ІЛ-1 β β -клітинами острівців Лангерганса може призводити до прогресування порушень інсулінсинтезуючої функції підшлункової залози. Певне значення у розвитку ІР має ФНП- α . Підвищення вмісту ФНП- α в сироватці крові поєднується з наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням, ІР та компенсаторною гіперінсулінемією, збільшенням концентрації С-реактивного білка, ІЛ-6 на тлі дефіциту ІЛ-4 та ІЛ-10, а також опосередкованого ними прискорення апоптозу. ФНП- α , ІЛ-1 β пригнічують функціональну активність β -клітин, потенціюють

глюкозотоксичність та призводять до розвитку ЦД 2-го типу. Однак питання щодо вираженості системного запалення в групі хворих на ОА із супутнім ЦД 2-го типу за наявності чи відсутності в них ІР залишається відкритим, що робить актуальною проблему визначення впливу ЦД 2-го типу на перебіг ОА. Отже, мету дисертаційної роботи, присвяченої удосконаленню діагностики та лікування ОА в поєднанні з ЦД 2-го типу на підставі вивчення ролі цитокінів, а також маркерів кісткового метаболізму в механізмах формування цієї патології, слід визнати актуальною.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Здобувачем встановлено патогенетичний вплив ІЛ-1 β , ФНП- α на розвиток та прогресування ОА та метаболічних порушень шляхом виявлення взаємозв'язків між ними та клініко-рентгенологічними змінами і показниками вуглеводного та ліпідного обміну. Доведено суттєвий вплив цитокінів на кістково-суглобові зміни, показники вуглеводного, ліпідного обміну у хворих на ОА та ЦД 2-го типу із супутнім ожирінням, що визначає роль ожиріння в прогресуванні суглобового синдрому, а також ІР та дисліпідемії.

Встановлено, що визначення рівня ІЛ-1 β , ФНП- α та остеокальцину дає можливість на ранніх етапах встановити ризик прогресування структурних порушень суглоба, а також змін вуглеводного обміну.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Автор на основі отриманих даних визначив, що проведення комплексного обстеження хворих на ОА у поєднанні з ЦД 2-го типу, яке включає визначення індексу маси тіла, окружності талії, окружності стегон з визначенням індексу їх співвідношення, рівня ІЛ-1 β , ФНП- α , остеокальцину в якості додаткових критеріїв в комплексі з показниками вуглеводного і ліпідного обміну, сприяє

покращенню діагностики та надає обґрунтування для призначення патогенетичної терапії.

Автором обґрунтовано призначення хворим з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу діацереїну та токоферолу ацетату, які здатні впливати на патогенетичні ланки захворювання, призводити до зниження активності прозапальних цитокінів та зменшення окислювального стресу. Також було доведено, що у хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу визначення рівня ІЛ-1 β , ФНП- α має значення для діагностики та оцінки ефективності лікування.

Одержані результати мають важливе наукове та практичне значення, проведені дослідження доповнили та розвинули наукові уявлення про діагностику та прогнозування перебігу ОА, що дозволило автору сформулювати практичні рекомендації.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику ревматологічного, ендокринологічного відділень КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харкова, Харківської міської лікарні №11, терапевтичних відділень Ізюмської, Дергачівської, Нововодолазької, Барвенківської центральних районних лікарень Харківської області, терапевтичних відділень Карлівської центральної районної лікарні Полтавської області, «Центру первинної медико-санітарної допомоги №1» м. Дніпродзержинськ Дніпропетровської області та ДЗ Дорожньої клінічної лікарні №2 ст. Київ ДТГО Південно-західної залізниці, ревматологічного та ендокринологічного відділень Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, а також у навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, на кафедрі внутрішньої медицини №3 Одеського національного медичного університету й кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету.

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

Структура та оформлення дисертації Олійник М.О. відповідає вимогам ДАК МОН України. Роботу побудовано за традиційною схемою, викладено на 182 сторінках комп'ютерного тексту (основна частина - 156 сторінок), вона складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури з 242 найменувань, серед яких 174 іноземних джерел та 68 - вітчизняних. Дисертацію ілюстровано 35 таблицями та 32 рисунками.

У *вступі* (с. 6-13) дисертант аргументує актуальність проведених досліджень, чітко формулює загальну мету, конкретні завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, надає інформацію про апробацію результатів дослідження, публікації матеріалів дисертації.

Огляд літератури (с. 14-40) свідчить про те, що Олійник М.О. опрацювала достатню кількість літератури, яка стосується предмету дисертації. Цей розділ складається з чотирьох підрозділів. В підрозділі 1.1 дисертант акцентує увагу на сучасних уявленнях про етіопатогенез та епідеміологічну картину ОА, основні механізми розвитку ОА, можливий вплив ЦД 2-го типу на розвиток та прогресування ОА. Наступні два підрозділи, 1.2 та 1.3, присвячені викладенню та систематизації проблемних питань, що безпосередньо стосуються теми наукового дослідження. У них дисертант змістовно та логічно викладає принципові аспекти ролі цитокінів та показників метаболізму кісткової тканини у розвитку та прогресуванні ОА, вплив ІР на кістково-суглобові зміни. Четвертий розділ присвячено сучасним підходам до лікування

ОА як хронічного запального захворювання, в якому широко висвітлено сучасні методи терапії, що застосовуються для лікування цих хворих.

Наведений матеріал доволі повно та критично розкриває сучасний стан знань щодо ролі різних патогенетичних механізмів у розвитку ОА та обґрунтовує необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

В розділі 2 «*Матеріали і методи дослідження*» (с. 41-54) дисертант ретельно описує методологічні основи клінічної частини роботи. Розділ складається із 3-х підрозділів. В першому підрозділі описано клінічну характеристику обстежених хворих (104 пацієнти з діагнозом ОА, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні, з яких 63 хворих склали основну групу), а також висвітлено критерії, на основі яких виставлявся діагноз ОА та ЦД 2-го типу. У другому підрозділі описані методи дослідження, що були використані при проведенні роботи. Усі методи, які автор використав для проведення дослідження, є загальнозживаними в наукових роботах як в Україні, так і поза її межами. Останній підрозділ присвячено опису статистичних методів, які використовувались для обробки отриманих результатів. Достовірність положень, висновків та рекомендацій дисертації обумовлена раціональним застосуванням критеріїв Манна-Уїтні, Шапіро-Уилкса, Левена, Тьюкі та Краскела-Уолліса, встановленням взаємозв'язків за допомогою непараметричних коефіцієнтів кореляції Спірмена, γ та τ , а також використанням методу C&RT (Classification And Regression Trees) для прогнозування перебігу ОА.

В 3-му розділі викладені *результати власних досліджень* (с. 55-131). Рисунки та таблиці демонстративні і значно полегшують читання та сприймання фактичного матеріалу. Третій розділ складається з дев'яти підрозділів. В 1-7 підрозділах автор наводить клініко-лабораторну характеристику обстежених хворих, висвітлює зміни антропометричних параметрів, клініко-рентгенологічної картини, показників метаболізму кісткової

тканини, рівня цитокінів та показників вуглеводного та ліпідного обмінів в обраних групах хворих та залежно від їх фенотипу, а також проводить співставлення отриманих результатів дослідження. У 8-му та 9-му підрозділах автор висвітлює результати ефективності лікування хворих на ОА у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та при ожирінні, залежно від його ступеня.

Представлені власні результати логічно пов'язані з метою і поставленими задачами. Автором встановлено велику кількість нових фактів, важливих для розвитку сучасних уявлень про вплив ЦД 2-го типу на перебіг ОА.

У розділі 4 представлено *аналіз та узагальнення результатів дослідження* (с. 132-153), в якому автор, підсумовуючи дані, отримані за допомогою інструментального дослідження у хворих на ОА та ЦД 2-го типу, розробила алгоритм прогнозування вираженості клінічного перебігу ОА залежно від метаболічних змін, а також віку пацієнта й тривалості перебігу ОА.

Висновки, які зроблено на основі результатів проведених досліджень, сформульовані досить чітко, переконливо і відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Результати дисертаційної роботи мають істотне практичне значення, що дозволило Олійник М.О. сформулювати *практичні рекомендації*.

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні із використанням сучасних методів досліджень. Надійність та об'єктивність одержаних результатів, обсяг та кількість проведених досліджень, а також застосування спеціальних методів статистичного аналізу з використанням сучасної обчислювальної техніки та комп'ютерних технологій, дозволили автору одержати результати, які, безперечно, мають наукову і практичну новизну; зробити висновки, які цілком відображають обсяг виконаної роботи та логічно впливають із отриманих результатів власних спостережень.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Зміст автореферату відповідає змісту дисертації. Результати дисертації цілком достатньо оприлюднено в публікаціях та обговорено на численних вітчизняних і міжнародних наукових зібраннях. За результатами досліджень опубліковано 18 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових журналах, 1 з них в іноземному фаховому виданні, 2 - одноосібно, 11 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів і конференцій.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи не маю. Оцінюючи дисертаційну роботу Олійник М.О. загалом позитивно, слід зауважити, що є окремі недоліки та дискусійні питання. Оскільки діациреїн (присутній в міжнародних рекомендаціях з лікування ОА) призначався спільно з токоферола ацетатом (відсутній в міжнародних рекомендаціях), залишається незрозумілим, чи всім хворим слід призначати цю комбінацію, чи комусь було б достатньо монотерапії; тобто чи є (і в чому вони полягають) переваги додавання токоферола ацетату до діациреїну. Крім того, в тексті дисертації та практичних рекомендаціях не вказано – на якому етапі 3-місячного лікування діациреїном додається 2-місячний курс токоферола ацетату. Бажано було б уникати категоричних, одновекторних формулювань щодо «впливу» змін певних метаболічних процесів (наприклад, у висновку 4) на прогресування захворювання, позаяк наявність кореляції між показниками свідчить лише про паралелізм змін, а не про причино-наслідковий зв'язок; коректніше було б застосовувати формулювання типу «супроводжується» чи «асоціюється з». Наведені зауваження не знижують значущість виконаної дисертантом роботи, не є принциповими та не зменшують значення проведеної роботи і можуть бути предметом дискусії.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Які, на Вашу думку, патогенетичні ланки мають найбільше значення у розумінні впливу цукрового діабету 2-го типу на прогресування остеоартрозу?
2. Оскільки середній вік обстежених хворих становив близько 57 років і серед них переважали жінки, чи не міг віковий, у т.ч. постменопаузальний, остеопороз впливати на рівень показників кісткового метаболізму, зокрема остеокальцину?
3. Якою була переносимість лікування, особливо беручи до уваги, що одними з найчастіших побічних ефектів і діасереїну, і токоферола ацетату є діарея?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

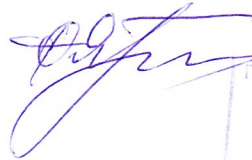
Запропонований автором діагностичний алгоритм у хворих з ОА та ЦД 2-го типу дозволяє покращати результати діагностики та може бути рекомендований до впровадження у практичну ревматологію та ендокринологію.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Олійник Марії Олександрівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу», є завершеним науковим дослідженням, виконаним самостійно, має незаперечний науковий та практичний інтерес. За актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю одержаних результатів робота повністю відповідає вимогам «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 на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця,
доктор мед. наук, професор



О.Б. Яременко

