

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Станіславчука Миколи Адамовича

на дисертаційну роботу

Олійник Марії Олександрівни

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

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.02. - внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Остеоартроз (ОА) — є одним з найчастіших захворювань суглобів. Найбільш часто ОА зустрічається у людей середнього та похилого віку, призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих, а також характеризується хронічним прогресуючим перебігом з періодичними загостреннями і больовим синдромом різного ступеня виразності. ОА є однією з основних причин втрати працездатності та інвалідності.

Згідно сучасним уявленням, ОА - це гетерогенна група захворювань різної етіології зі схожими біологічними, морфологічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, оточуючих суглоб м'язів. В останні роки чітко доведено, що ОА не просто «хвороба зносу», а, скоріше, аномальне ремоделювання суглобових тканин, яке контролюється безліччю прозапальних факторів, що продукуються, насамперед, субхондральною кісткою і синовіальною оболонкою. Аномальне (патологічне) ремоделювання згодом формує метаболічну, а пізніше і функціональну дисфункцію всіх суглобових структур з розвитком типової клінічної картини і однотипних патобіохімічних змін.

ОА відносять до патології з одним з найвищих індексів коморбідності. Як правило, практично не зустрічаються пацієнти з первинним ОА, що не мають супутніх соматичних захворювань. У ряді досліджень було визначено, що ОА найбільш часто поєднується з артеріальною гіпертонією, високим рівнем холестерину в крові, атеросклерозом, ожирінням, цукровим діабетом (ЦД). Слід зазначити, що практично не виявлено гендерних відмінностей в поширеності супутньої патології у хворих з ОА різної статі, хоча ступінь тяжкості ОА у жінок вища.

Підвищений синтез прозапальних цитокінів у хворих на ОА розглядається в якості чинника як змін субхондральної кістки (СХК), так і деградації суглобового хряща. Значний вплив на обмінні процеси в кістковій тканині справляє ціла низка метаболічних факторів ризику, зокрема ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія та гіперглікемія. Адипоцити є джерелом багатьох прозапальних цитокінів, які викликають вивільнення матричних анаболічних ферментів і стимулюють синтез компонентів позаклітинного матриксу, таких як протеоглікани та колаген II типу, а згодом або прискорюють деградацію хряща, або індукують кісткову резорбцію. Основними цитокінами, залученими в патогенез ОА, є – інтерлейкін (ІЛ)-1 β , фактор некрозу пухлин (ФНП)- α . Є дані, що під впливом ІЛ-1 β хондроцити синтезують протеолітичні ферменти - матриксні протеази, які є агресивними факторами деградації колагену і протеогліканів хряща, при цьому знижується експресія тканинного інгібітора матриксних протеаз. В свою чергу ФНП- α викликає зростання фібробластів і стимулює ангиогенез, пригнічує синтез колагену і протеогліканів. Однак, роль цитокінів - ІЛ-1 β , ФНП- α в розвитку і прогресуванні клініко-рентгенологічних змін у хворих на ОА у поєднанні з ЦД 2-го типу є практично не вивченою.

Встановлено, що прискорення метаболічних процесів в СХК при ОА призводить до неповноцінної мінералізації кістки і зниження її біомеханічних властивостей. Вважається, що чинниками цього є повторні фізичні

навантаження, які призводять до мікропереломів в СХК; гормональна недостатність, яка веде до посилення кісткової резорбції, і в решті решт в ділянці кортикальної СХК призводить до ремоделювання не тільки самої СХК, а й хряща. У свою чергу ремоделювання матриксу хряща погіршує його механічні властивості, що посилює пружньо-пластичні властивості СХК. Посилення локального синтезу ІЛ-1 β , ФНП- α також сприяє прискоренню остеокластогенезу і кісткової резорбції. Тому проблема взаємозв'язку і взаємовпливу ОА, ЦД 2-го типу на тлі ожиріння, ключових цитокінів, та показників метаболізму кісткової тканини є важливою, як з наукової, так і з практичної точки зору. З'ясування основних патогенетичних ланок розвитку кісткового ремоделювання при ОА з супутнім ЦД 2-го типу буде сприяти визначенню маркерів ураження суглобів та поглибленому вивченню механізмів патологічного кісткового ремоделювання.

Вкрай перспективним при ОА з ЦД 2-го типу є також вивчення впливу сучасних нестероїдних протизапальних препаратів на систему цитокінів та ймовірність регресу кісткового ремоделювання. Виявлений характер змін при вивченні одного із представників цитокінів ІЛ-1 β , дослідження якого проводилось переважно в експерименті, у ході лікування хворих на ОА із супутнім ЦД 2-го типу, безсумнівно, буде сприяти підвищенню її ефективності і розробці нових, патогенетично обґрунтованих схем терапії.

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота Олійник М.О. має важливе наукове і практичне значення. Основний науковий результат полягає у тому, що доведена роль порушень вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α в сироватці крові, їх зв'язок з показниками кісткового ремоделювання та засвідчена можливість їх корекції протизапальною терапією у хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами і темою кафедри.
Дисертаційну роботу виконано в межах 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 0112 U001817).

Наукова новизна отриманих результатів.

В роботі визначено клініко-патогенетичні особливості ОА у поєднанні із ЦД 2-го типу та різним фенотипом хворих.

Шляхом виявлення взаємозв'язків між ІЛ-1 β , ФНП- α та показниками метаболізму кісткової тканини, вуглеводного, ліпідного обміну визначено їх патогенетичний вплив на розвиток остеоартрозу та метаболічних порушень. Доведено, що при ожирінні посилюється вплив цитокінів на метаболічний статус хворих на ОА та ЦД 2-го типу. Це вказує на роль ожиріння в прогресуванні суглобового синдрому, а також інсулінорезистентності та дисліпідемії.

Встановлено, що у хворих на ОА при поєднанні його з ЦД 2-го типу наявні більш виразні клініко-рентгенологічні зміни, та при коморбідності з ожирінням ці зміни мають ще більшу виразність. Встановлені достовірні зв'язки між показниками клініко-рентгенологічної картини та рівнем цитокінів у хворих на ОА у поєднанні з ЦД 2-го типу свідчать, що метаболічні порушення призводять до обтяження перебігу остеоартрозу.

Визначення рівня ІЛ-1 β , ФНП- α та остеокальцину надало можливість на ранніх етапах з'ясувати ризик прогресування порушень суглобів, а також ліпідного й вуглеводного метаболізму.

Патогенетично 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 рівнів прозапальних цитокінів та зменшення окислювального стресу. Доведено, що у

хворих на ОА, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні визначення рівня ІЛ-1 β , ФНП- α має значення для діагностики та оцінки ефективності лікування.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Здобувач розробив методику визначення ступеня тяжкості перебігу ОА на тлі ЦД 2-го типу, яка представляє модель дерева регресії для прогнозування індексу WOMAC залежно від ролі метаболічних показників (співвідношення об'єму талії та об'єму стегон, рівня глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів та артеріального тиску), який може використовуватись у закладах охорони здоров'я.

Отримані дані дозволили підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на ОА із супутнім ЦД 2-го типу на підставі з'ясування ролі прозапальних факторів - ІЛ-1 β , ФНП- α , С-реактивного білку (СРБ), маркерів метаболізму кісткової тканини (остеокальцину, лужної фосфатази, кальцію, фосфору, магнію) в якості додаткових критеріїв в комплексі з показниками вуглеводного і ліпідного обміну з метою діагностики та прогнозування несприятливого перебігу остеоартрозу.

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

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

Структура та оформлення дисертації Олійник М.О. відповідає вимогам МОН України. Робота побудована за традиційною схемою, викладена на 188 сторінках комп'ютерного тексту (огляд літератури 24 сторінки, основна частина 119 сторінок). Дисертація складається зі вступу, 5 розділів (огляду літератури,

матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень), аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 217 найменувань (55 кирилицею та 162 латиницею). Робота проілюстрована 35 таблицями та 32 рисунками.

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

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

Дисертаційна робота виконана 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 весь обсяг виконаної роботи та логічно випливають із отриманих результатів власних спостережень.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України (2 - моноавторські), 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.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи не маю. Оцінюючи дисертаційну роботу Олійник М.О. загалом позитивно, слід зауважити, що є окремі недоліки та дискутабельні питання. В списку літератури є посилання на роботи понад 10-річної давності, подекуди рисунки мають російськомовні позначки та примітки до деяких таблиць переходять на іншу сторінку. Наведені зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої 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. Поясніть, чому серед великої кількості цитокінів ви досліджували саме вміст інтерлейкіну-1 β та фактору некрозу пухлин- α у сироватці крові хворих на ОА та ЦД 2-го типу?
2. Вами виявлений зв'язок між рівнем остеокальцину та показниками вуглеводного обміну. Які фактори, обумовлюють ці взаємовідносини?
3. Які патогенетичні ланки мають найбільш важливе значення у розвитку остеоартрозу за умов його поєднання з цукровим діабетом 2-го типу?

ВИСНОВОК

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, значним обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю одержаних результатів дана робота повністю відповідає всім 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 присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор мед. наук, професор



М.А. Станіславчук



Підпис Станіславчук М.А.
завіряю
М.А. Станіславчук відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
М.А. Станіславчук
" 20 " г