

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктора медичних наук, професора Опаріна Олексія Анатолійовича на дисертаційну роботу Шерстюк Людмили Леонідівни на тему: «Патогенетичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії та нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми

Проблема поєднаної патології у теперішній час набула важливого медичного та соціально-економічного значення. Наявність двох захворювань не тільки ускладнює, а й істотно погіршує перебіг обох захворювань та сприяє ранній інвалідизації хворих. Особливе значення в структурі цієї патології мають серцево-судинні захворювання. Одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань є артеріальна гіпертензія. Досить часто спостерігається сполучення артеріальної гіпертензії з цукровим діабетом, що збільшує ризик важких серцево-судинних ускладнень. Також частою патологією, що сполучаються з іншими, особливо серцево-судинними, захворюваннями є дисплазія сполучної тканини (ДСТ). Сполучення ДСТ, у тому числі у вигляді її диспластичних фенотипів також впливає на перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД), та може бути причиною прогресування цих захворювань та розвитку серцево-судинних ускладнень. Недостатня вивченість механізмів впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини на розвиток серцево-судинних ускладнень з одного боку, і широка розповсюдженість гіпертонічної хвороби та цукрового діабету у світі з іншого боку обумовили актуальність проведення даного наукового дослідження.

Тому їх вивчення актуально як з точки зору прогнозу перебігу цих захворювань, так й з точки зору визначення можливих спільних мішеней терапевтичного впливу.

У зв'язку із вищевикладеним дисертація Шерстюк Людмили Леонідівни, метою якої було підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом визначення ланок патогенезу судинних ускладнень при наявності ознак дисплазії сполучної тканини є актуальною науковою працею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри загальної практики - сімейної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна МОН України «Вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини у ремодельованні еластично-м'язових тканинних структур організму людини» (номер державної реєстрації 0112U001027), термін виконання 2012-2014 рр. та «Ремодельовання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями» (номер державної реєстрації 0116U002834), термін виконання 2016-2020 рр. Здобувачем проведено аналіз наукової літератури щодо впливу порушень метаболізму сполучної тканини на розвиток коморбідної патології, виконано патентно-інформаційний пошук за темою. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів дослідження, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Ступінь обґрунтованості і достовірності основних наукових положень, висновків і

рекомендацій, сформульованих автором у дисертації, на мій погляд, достатня. Кількості обстежених хворих (90) та об'єму досліджень достатньо для проведення належного аналізу і отримання статистично достовірних результатів.

У методологічному плані робота побудована вірно. У ній ґрунтовно викладені огляд літератури, клінічна характеристика хворих, методи та результати дослідження. Статистична обробка та аналіз отриманих результатів проводилось за допомогою пакету програм обробки даних загального призначення PSSP з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації ґрунтовані на ретельному аналізі отриманих результатів і відповідають матеріалам проведеного дослідження.

Проведено аналіз одержаних результатів, інтерпретованих з урахуванням сучасних даних літератури, останніх досягнень медичної науки.

Вищевикладене дає підстави вважати, що дисертація викладена на сучасному науково-методичному рівні, а її положення обґрунтовані і достовірні.

Наукова новизна результатів дослідження

Автором встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу з вісцеральними та скелетними ознаками НДСТ рідше зустрічається ожиріння, спостерігається тенденція до зниження ІМТ, ніж у хворих на ЦД без цих ознак. Встановлено, що поєднання ЦД 2 типу і НДСТ сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та частоті формуванню діабетичної нефропатії, ретинопатії, нейропатії.

Доведено, що розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу у сполученні з НДСТ відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету, більш виразна АГ спостерігається у хворих за наявності вісцеральних та скелетних ознак НДСТ, що є свідченням ролі НДСТ у патогенезі АГ у хворих на ЦД 2 типу

Виявлено суттєву роль у виникненні АГ у хворих на ЦД 2 типу відіграє FGF2, вміст якого збільшується у хворих на ЦД 2 типу, особливо за наявності фенотипічних ознак НДСТ. Доведено значимість збільшення експресії FGF2 у розвитку діабетичної нефропатії, яка теж відіграє суттєву роль у виникненні АГ у хворих на ЦД 2 типу.

За результатами патоморфологічного дослідження померлих з наявністю ЦД та НДСТ в анамнезі встановлено, що наявність НДСТ сприяє інтенсифікації процесів гломерулосклерозу зі значним розростанням міжклітинної стромы, з потовщенням стінки судин та зменшенням їх просвіту, та зі збільшенням експресії колагену IV типу в паренхімі нирки, та стінках судин.

Встановлено патогенетичну роль порушень метаболізму сполучної тканини, що є характерним наслідком та ознакою НДСТ, у ремоделюванні судин з розвитком АГ та нефропатії у хворих на ЦД 2 типу.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота написана державною мовою, викладено на 150 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 252 посилання (89 кирилицею, 163 латиницею) та додатків. Роботу проілюстровано 9 таблицями, 11 рисунками в основному тексті та 15 рисунками у додатку. складається з вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів дослідження, викладення результатів власних спостережень, закінчення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел.

В розділі огляд літератури, автор описала патогенез судинних уражень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет та дисплазію сполучної тканини, а також розглянута роль основного фактору росту фібробластів в

розвитку дисплазії сполучної тканини, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

В розділах власних досліджень представлені данні про особливості перебігу цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії в залежності від наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Автором було виявлено супутню патологію у 77 (85,6%) хворих на цукровий діабет 2 типу, найчастіше це була артеріальна гіпертензія (74,4%), малі аномалії розвитку серця (33,3%), хронічний холецистит та аномалії розвитку жовчного міхура (28,9% та 7,8% відповідно), хронічний панкреатит (24,4%), патологія печінки (21,1%) та патологія хребта та/або суглобів (17,8% та 8,9% відповідно). 54,4% хворих мали 2 та більше супутніх захворювання. Також діагностовано у 53,3 % хворих на цукровий діабет 2 типу фенотипічними прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини (патологія хребта та суглобів, малі аномалії розвитку серця, аномалії розвитку жовчного міхура, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, грижі різної локалізації та нефроптоз). Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу при наявності фенотипічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини достовірно частіше виявляється діабетична нефропатія у тому числі, в стадії мікроальбумінурії ($p < 0,05$), спостерігається тенденція до збільшення частоти діабетичної ретинопатії та нейропатії ($p > 0,05$), частіше виявляється артеріальна гіпертензія 2 та 3 ступенів. Виявлено, що у хворих на цукровий діабет з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини збільшення вмісту FGF2 в крові не залежить від тривалості цукрового діабету та віку хворих ($r = 0,107$ та $r = 0,059$ відповідно, $p > 0,05$) та має залежність зі зростанням частоти та виразності артеріальної гіпертензії ($r = 0,564$ ($p = 0,001$)), що може свідчити про суттєву роль FGF2 у виникненні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу. За результатами патоморфологічного дослідження нирок у хворих з цукровим діабетом 2 типу, автор встановила, що з прогресуванням ЦД спостерігається прогресуюча дистрофія паренхіми нирок з достовірним збільшенням об'єму стромального компоненту.

Імуногістологічні дослідження дали змогу встановити, що розростання міжканалцевої сполучної тканини та потовщення стінок артерій у хворих на ЦД 2 типу з НДСТ відбувається завдяки збільшенню експресії колагену 1V типу та розвитку нефросклерозу. З урахуванням універсальності процесів порушення метаболізму сполучної тканини автор показала, що подібні зміни відбуваються також і в артеріях інших органів, що приводить до формування АГ.

Матеріали викладені чітко та логічно. Отриманні результати відображають рішення завдань, які були поставлені при виконанні дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації підпорядковані отриманим результатам, відповідають темі і меті завданням дослідження, мають конкретний вихід у клінічну практику.

Робота має важливе теоретичне і практичне значення в клінічній медицині.

Практичне значення роботи

Запропоноване комплексне обстеження хворих на ЦД 2 типу з визначенням вісцеральних та скелетних проявів НДСТ, використовуючи ЕхоКГ, УЗД органів черевної порожнини та органів малого тазу, дозволяє лікарю загальної практики сімейної медицини, терапевту та ендокринологу виявляти категорію хворих, яким потрібен ретельний моніторинг артеріального тиску та профілактичні заходи щодо розвитку АГ.

Визначення підвищеної концентрації FGF2 в крові у хворих на ЦД 2 типу з фенотипічними проявами НДСТ дозволяє лікарю практичної ланки охорони здоров'я оцінити порушення метаболізму сполучної тканини, як одного з патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень та покращити ефективність діагностики розвитку артеріальної гіпертензії і діабетичної нефропатії.

Розроблена регресійна модель розвитку АГ дозволяє лікарю практичних закладів охорони здоров'я підвищити ефективність прогнозування

виникнення артеріальної гіпертензії та діабетичних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу з ознаками НДСТ.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику наступних лікувальних установ: ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН» (відділення гіпертензій та захворювань нирок), ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (відділ експериментальної фармакології та токсикології), КНП «Міська поліклініка №26» Харківської міської ради (відділенні загальної практики сімейної медицини), КНП «Міська поліклініка №10» Харківської міської ради (амбулаторія №1), КНП «Міська поліклініка №8» Харківської міської ради (центр первинної медико-санітарної допомоги), Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» (відділення ендокринного профілю), а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України.

Повнота викладення матеріалів дисертації

Основні результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів. За результатами дисертації опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 6 статей (2 одноосібно), з них 5 – у наукових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття в іноземному журналі, 6 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях, в тому числі й міжнародних.

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, а також в авторефераті дисертації, ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі.

Автореферат відображає усі головні положення дисертації. Зауважень стосовно оформлення автореферату та його змісту не має.

Зауваження та запитання

Принципових і суттєвих зауважень до дисертаційної роботи не виникло і всі розділи оцінені позитивно. Але, на мій погляд, текст дисертації перевантажений таблицями, данні яких можна було представити у вигляді діаграм та графіків. Також в деяких розділах були стилістичні помилки або описки. Проте, ці зауваження не знижують наукову цінність та практичну значимість роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

В процесі наукової дискусії в мене виникли декілька запитань:

1. Чому ви вибрали саме вікову групу пацієнтів 35-45 років у своєму дослідженні?
2. Чи вважаєте, ви, що наявність ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини є одним з важливих патогенетичних механізмів розвитку АГ та судинних ускладнень?

Висновок

На закінчення необхідно додати, що представлена дисертаційна робота дозволила одержати нові наукові результати, які в сукупності вирішують наукове завдання, що має важливе значення для внутрішньої медицини, а саме – підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом визначення ланок патогенезу судинних ускладнень при наявності ознак дисплазії сполучної тканини та розроблена регресійна модель розвитку АГ дозволяє підвищити ефективність прогнозування виникнення артеріальної гіпертензії та діабетичних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Таким чином, дисертація Шерстюк Людмили Леонідівни на тему «Патогенетичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії та нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» за своєю актуальністю, науковій новизні і практичній значущості

отриманих результатів відповідає вимогам, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, а сам автор заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри терапії, ревматології

та клінічної фармакології

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України

доктор медичних наук, професор



О.А. Опарін

*Відгук надіслав за
спец. вимог. папки
3. 09. 13р.*