

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділом профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах Національного Інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України, доктора медичних наук, професора Топчія Івана Івановича на дисертаційну роботу Шерстюк Людмили Леонідовні на тему «Патогенетичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії та нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми

За останні десятиріччя досягнуто значних успіхів у вивченні патогенетичних механізмів захворювання серцево-судинної системи при цукровому діабеті та метаболічному синдромі, запропоновані нові підходи до їх лікування. Хвороби серця та судин, особливо коронарна хвороба - основні причини летальності серед пацієнтів з цукровим діабетом. Друга важлива серцево-судинна проблема у хворих на діабет - розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН), яка при відсутності коронарної хвороби серця або других причин лівошлуночкової дисфункції обумовлена кардіоміопатією, пов'язаною з порушеннями вуглеводного обміну. Ще у Фрамингеймському дослідженні був встановлений епідеміологічний зв'язок між діабетом та ХСН - ризик розвитку серцевої недостатності збільшується при цукровому діабеті в 2,4 рази у чоловіків та в 5 разів у жінок. Разом з тим в ряді робіт показано, що діабет є предиктором розвитку серцевої недостатності незалежно від наявності артеріальної гіпертензії та коронарної хвороби серця. Так, за результатами дослідження SOLVD (Вивчення лівошлуночкової дисфункції) встановлено, що у хворих на діабет можливість розвитку хронічної серцевої недостатності становить рівень ризику 1,6 в порівнянні з хворими без діабету.

Вважається, що дисфункція лівого шлуночка внаслідок порушень вуглеводного обміну обумовлена діабетичною кардіоміопатією, при цьому в міокарді хворих були встановлені патологічні зміни, які можуть пояснити функціональні порушення. До них відносять фіброз, інфільтрацію інтерстиція

періодичним кислотним шифф-позитивним матеріалом та змінами базальної мембрани капілярів з формуванням мікроаневризм . Уже у хворих на метаболічний синдром зменшується ендотелій-залежна релаксація судин - дефект, який може бути зв'язаний із зменшенням кількості білка Клото, що регулює активність оксиду азоту - та впливом кінцевих продуктів глікозування і збільшенням утворення вільних радикалів, які , в свою чергу впливають на активність цитокінів.

В розвитку дисфункції серцево-судинної системи може також приймати участь автономна нейропатія – симпатоміметична стимуляція збільшує скорочуваність лівого шлуночка, але підвищує ступінь його релаксації. Разом з тим, незважаючи на всебічне вивчення захворювання, не до кінця з'ясовані патогенетичні чинники, що визначають особливості його клінічних форм та темпів прогресування. Особливо це стосується розвитку діабетичної нефропатії. При розвитку ХСН та АГ незалежно від етіології захворювання відбуваються зміни не тільки в ендотеліальному прошарку, зміються також інші структури судинної стінки , відбувається ремоделювання її структур, виявлено пряму кореляційну залежність між його ступенем та рівнями судинної недостатності в різних регіонах та органах хворих на ЦД 2 типу. На таке ремоделювання безумовно має впливати стан сполучної тканини. Вивченню особливостей її недиференційованої дисплазії у хворих на ЦД 2 типу, взаємозв'язку між її проявами та розвитком артеріальної гіпертензії і діабетичної нефропатії і присвячена дисертаційна робота Шерстюк Людмили Леонідовни.

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 ремоделюванні еластично-м'язових тканинних структур організму людини» (номер державної

реєстрації 0112U001027), термін виконання 2012-2014 рр. та «Ремоделювання 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 наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Для виконання роботи було використано достатній клінічний матеріал (90 хворих на цукровий діабет, у яких було виконано проспективне дослідження хворих та ретроспективний аналіз епікризів цих пацієнтів при попередніх госпіталізаціях). Всім хворим виконувалось клініко-лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до діючих протоколів надання допомоги при ЦД 2 типу, АГ та ІХС. Діагностику недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) здійснювали шляхом комплексного обстеження та оцінки вісцеральних та зовнішніх ознак згідно Т.І. Кудріна (2009).

Окрім обов'язкових методів дослідження автор застосувала сучасні методи дослідження іммунобіохімічних параметрів. Так, дослідження концентрації основного фактора росту фібробластів (FGF2) здійснено імуноферметним методом із застосуванням набору реагентів Quntikine (Human FGF basic Immunoassay (США). Патоморфологічні дослідження проводили за методом «полів» Автанділова Г.Г. - найбільш об'єктивного на наш час стереометричного методу з'ясування взаємин між стромою та паренхімою в нирках. Комплекс гістологічних та морфометричних досліджень проводили на мікроскопі

Olympus BX-41 з використанням теплової індукції епітопного відновлення, в результаті якого відновлювалися антигенні властивості тканин. Для оцінки стану сполучної тканини стінки судин використовували маркер Collagen 4.

Кількість спостережень в групах була достатньою для отримання достовірних результатів. Статистична обробка та аналіз отриманих результатів проводилось за допомогою пакету програм обробки даних загального призначення PSSP з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень. Автор проаналізувала достатню кількість літературних джерел (252 – кирилицею та латиницею). Наукові положення, висновки і практичні рекомендації ґрунтовані на ретельному аналізі отриманих результатів і відповідають матеріалам проведеного дослідження.

Наукова новизна

Дисертаційна робота має безсумнівну наукову новизну. Автор встановила, що при наявності ознак НДСТ, ЦД 2 типу розвивається у більш молодому віці, відмічається менша вага хворих, збільшена частота розвитку діабетичної нефропатії, ретинопатії, нейропатії та АГ. Показано, що розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу у сполученні з НДСТ майже не залежить від тривалості діабету, але є зв'язок з вісцеральною та скелетною дисплазією сполучної тканини. Встановлено, що суттєву роль у виникненні АГ у хворих на ЦД 2 типу відіграє FGF2. Доведена також значимість збільшення експресії FGF2 у розвитку діабетичної нефропатії.

За результатами патоморфологічного дослідження померлих з наявністю ЦД 2 типу та НДСТ встановлено, що НДСТ сприяє інтенсифікації процесів гломерулосклерозу з розростанням міжклітинної стромы з потовщенням стінки судин, зменшенням їх просвіту та збільшенням експресії колагену IV типу в паренхімі нирок та стінках судин. Автор показала можливість застосування ознак НДСТ в якості предикторів розвитку АГ та нефропатії у хворих на ЦД 2 типу, що дає можливість проводити профілактичні заходи щодо розвитку АГ.

Зміст дисертації та її завершеність

Дисертацію 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.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів, в яких викладена роль артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та дисплазії сполучної тканини у розвитку коморбідної патології. Автор описала патогенез судинних уражень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет та дисплазію сполучної тканини. Особливо ретельно розглянута роль основного фактору росту фібробластів в розвитку дисплазії сполучної тканини, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

В 3 розділі власних досліджень представлені данні про особливості перебігу цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії в залежності від наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Узагальнюючи результати аналізу клінічних даних, автор стверджує, що у хворих з ознаками НДСТ спостерігається менший вік, менша вага, зростає частота діабетичної нефропатії, ретинопатії, нейропатії та АГ, причому біль виразна АГ спостерігається у хворих при наявності вісцеральних та скелетних ознак НДСТ.

В 4 розділі автор аналізує значення основного фактору росту фібробластів – важливого цитокіна, що бере участь в регуляції клітин фібробластичного ряду - та проявів НДСТ у прогнозуванні та розвитку АГ у хворих на цукровий діабет. Зв'язок підвищення FGF2 з наявністю НДСТ став підставою для ретроспективного аналізу клінічних ознак НДСТ в якості предиктора розвитку АГ. Встановлено, що FGF2 приймає участь у виникненні АГ при ЦД 2 типу і значну роль в цьому процесі відіграє розвиток діабетичної нефропатії. Ці дані стали підставою для проведення гістологічних досліджень нирок померлих, що

мали прижиттєві ознаки ЦД 2 типу та ознаки НДСТ. 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 міжканальцевої 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.

Значення отриманих результатів для теорії і практики

Робота представляє теоретичний і практичний інтерес, так як дозволяє уточнити механізми прогресування патологічного процесу в нирках та судинах інших органів при ЦД 2 типу та НДСТ і вносить вклад в розробку методів діагностики та прогнозування преребіг захворювання. Результати дослідження впроваджені у практику роботи терапевтичних і кардіологічних відділень низки закладів охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області, а також у лікувально-діагностичному процесі Національного Інституту терапії імені Л.Т.Малої НАМН України.

Практичні рекомендації можуть бути використані в науково-дослідних роботах в терапевтичних та кардіологічних відділеннях лікувально-профілактичних закладів

Висновки і практичні показники мають наукову новизну та клінічну цінність. Основні результати дисертаційної роботи викладенні в опублікованих працях і відповідають темі дослідження. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

Повнота викладення матеріалу в публікованих працях

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 виникало і всі розділи оцінені позитивно. В деяких розділах були стилістичні помилки або описки. В роботі було б варто привести декілька клінічних прикладів, які б проілюстрували викладені факти. Проте, зауваження не знижують наукову цінність та практичну значимість роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Під час розгляду дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Згідно таблиці 2.1 (стор.58) серед обстежених Вами пацієнтів на ЦД 2 типу хворі на ІХС становили лише 5,6% (5 хворих), при цьому тривалість ЦД була близько 10 років. Яка на Ваш погляд причина такої незначної кількості розвитку коронарної хвороби у цих хворих?

2. Патоморфологічні дослідження проведені на аутопсійному матеріалі лише у жінок (стор.61). Яка причина такої гендерної вибіркості?

Висновки

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм, що дозволило зробити об'єктивні висновки, наукову новизну, практичну значущість основних

положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота Шерстюк Людмили Леонідівни «Патогенетичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії та нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» 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 пред'являються до дисертацій на одержання наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,

завідувач відділом профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах Національного Інституту

терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України

доктор медичних наук, професор

І. І. Топчій

УКРАЇНА
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Відділ
кадрів

ДЕРЖАВНА УСТАРОВА
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

ВІРНО

Посада ст. м.и. кадрів

Підпис І.І. Топчій

" 29 " 08 2019р.

*Відгук надійшов до
опис. в.к.н. Топчій
3.08.19р.*