

ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**академіка Національної АМН України, член-кор. Національної АН України,
професора, д. мед. н., керівника відділу клінічної фізіології та патології
внутрішніх органів ДУ «Інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
Національної АМН України» КОРКУШКА Олега Васильовича
на дисертацію КОЗЛЮК Аліни Сергіївни
«ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СИСТЕМНОЇ
ЕНЗИМОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ
У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
із спеціальності 14.01.01. - " кардіологія "**

АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ

Актуальність вивчення проблеми метаболічного синдрому (МС) в кардіології та внутрішній медицині є безперечною. Обумовлено це не лише тим, що його розповсюдженість в світі становить 14-24%, а й тим, що у хворих з проявами МС наявна поліморбідність. А це, в свою чергу, ставить перед лікарем питання вибору правильної тактики лікування. Крім того, у осіб з МС подвоюється ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету) та їх ускладнень (фатальних та нефатальних інсультів, інфаркту міокарду) в порівнянні з особами без МС. Отже, необхідність оптимізації раннього виявлення осіб з проявами МС та розробка заходів профілактики ускладнень є доцільними та необхідними.

Враховуючи комплексний характер патогенезу проявів ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, а також станами, що їх супроводжують, таких як атеросклеротичне ураження судин, гіперглікемія, гіперурикемія, інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія,- бажано

комплексно вивчати питання МС.

Крім того, на сьогодні відомо, що ураження суглобів супроводжуються активацією системного запалення різної градації, що може лежати в основі розвитку у цієї категорії хворих інсулінорезистентності та МС, що значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Відомо, що в клінічній практиці спостерігається часте поєднання уражень опорно-рухового апарату запального походження з комплексом проатерогенних метаболічних порушень (розвиток МС). Пацієнт обмежує рухливість, що сприяє збільшенню ваги та розвитку абдомінального ожиріння, що, в свою чергу, є не лише провідним симптомом МС, а й за механізмом «зворотнього зв'язку», який ще більше обмежує рухи пацієнта та замикає «порочне коло» та стимулює прогресування МС.

Таким чином, можна стверджувати, що вивчення і визначення можливості попередження прогресування компонентів МС та його проатерогенної дії у хворих с проявами ураження суглобів шляхом пригнічення активності запального процесу (використання препаратів системної ензимної терапії) є високо актуальними і тема дисертації Козлюк А. С. є своєчасною та відповідає основним напрямкам медичної науки.

НАУКОВА НОВИЗНА.

Новизна роботи полягає комплексній, з фундаментальних та клінічних позицій, оцінці взаємозв'язків між показниками запалення, інтенсивності вільнорадикальних реакцій та змінами жирового та вуглеводного обміну проатерогенного характеру в асоціації із модифікацією функції та структури стінок периферичних артерій. Дисертантом показано, що у хворих з метаболічним синдромом у поєднанні з остеоартрозом (ОА) існує залежність між активністю

системного запалення та вираженістю компонентів метаболічного синдрому і їх атерогенним потенціалом.

Визначено та підтверджено можливість запобігати розвитку та подальшому прогресуванню цих змін за допомогою лікування системною ензимною терапією (СЕТ). Підбір медикаментозних засобів був обґрунтований в експерименті та базувався на комплексному вивченні функціональних, морфологічних та імунологічних показників досліджених пацієнтів.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Практичне значення проведеного дослідження полягає визначенні основних методів обстеження для оцінки ризику розвитку атеросклерозу у хворих із множинними факторами ризику розвитку кардіоваскулярної патології в поєднанні з системним запаленням. Згідно отриманих даних, Козлюк А. С. розроблено та запатентовано спосіб оцінки стану хворих на ОА (патент України на винахід № 106340). Визначено основні схеми ефективного лікування таких хворих із СЕТ в монорежимі та в комплексі із ліпідзнижуючими препаратами. Дисертаційна робота Козлюк А.С. має важливе практичне значення. Результати дослідження впроваджені в практику клінічної роботи відділення некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології, а також поліклініки ДУ «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско» НАМН України та кафедри кардіології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України.

СТУПІНЬ ОБґРУНТОВАНOSTІ І ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Отримані в процесі виконання результати є достовірними та науково обґрунтованими.

Дослідження виконані на достатньому за об'ємом клінічному матеріалі (109 хворих з метаболічним синдромом у поєднанні з остеоартрозом) та штучно створеній експериментальній моделі синдрому інсулінорезистентності (50 кролів), із застосуванням сучасних інформативних та відповідних поставленим задачам методів дослідження.

Статистична обробка матеріалу проведена коректно. Дисертантом на основі отриманих даних була сформована база даних в системі Microsoft Excel. Статистичну обробку виконано із застосуванням Microsoft Excel та Statistica 6. Нормальне розподілення вибірки проводили за тестом Колмогорова-Смірнова. Вірогідність відмінностей даних в групах визначали за допомогою коефіцієнта достовірності - P, який розраховували при допомозі критерію Стюдента. Різницю показників вважали достовірною при $P < 0,05$. Для виявлення ступеню кореляційних зв'язків між показниками використовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Дисертаційна робота написана українською мовою на 184 сторінках комп'ютерного машинопису. Дисертація побудована за класичним взірцем і складається з вступу, огляду літератури, розділу методів та об'єкту дослідження, основних розділів з детальними підрозділами клінічних та експериментальних досліджень. Далі йде аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, в вигляді 181 найменувань.

Вступ оформлений згідно вимог ДАК України, всі його структурні фрагменти викладені чітко і ясно, особливих зауважень не викликають.

Огляд літератури "Метаболічний синдром: механізми розвитку, значимість як фактору кардіоваскулярного ризику, принципи діагностики та лікування" показав, що дисертант обізнана з усіма сучасними теоріями етіології та патогенезу даної

нозології. Добре аналізує зміни процесів регуляції МС та ОА.В огляді літератури широко використана сучасна світова література.

У розділі 2 (Матеріали та методи дослідження) чітко описані всі методи досліджень, що були використані автором (загально-клінічні, лабораторні, інструментальні). Обґрунтованість сформованих дисертантом наукових положень, висновків та рекомендацій базується на достатній кількості обстежених пацієнтів та на застосуванні сучасних інструментальних і лабораторних методів досліджень, що мають високу інформативність. Це, в подальшому, при написанні роботи, дозволило обґрунтувати ряд положень, висновків та практичних рекомендацій, достовірність яких не викликає сумніву.

Третій розділ присвячено дослідженню залежності між активністю запального процесу, інтенсивністю оксидативного стресу, змінами метаболізму ліпідів та вуглеводів, проатерогенними та імуногенними властивостями ліпопротеїнів крові та можливість їх корекції препаратом СЕТ в моделі компонентів МС. Дані цього розділу роботи отримані в трьох серіях експериментальних досліджень на кролях породи «шиншила» масою 3,0-3,5 кг, в першій з яких (контрольній) визначені зміни показників системного запалення та оксидативного стресу, метаболізму ліпідів та вуглеводів, наявність та вираженість проатерогенних та імуногенних змін ліпопротеїнів крові при відтворенні МС шляхом тривалого ліпідного навантаження. В другій серії визначалась ефективність застосування препарату СЕТ відносно розвитку та прогресування МС, підвищення проатерогенного потенціалу крові в режимі попередження - з першого дня утримання кролів на жировій дієті. В третій серії досліджень цього фрагменту визначався характер терапевтичної дії препарату СЕТ в умовах лікування, тобто при його застосуванні з початку п'ятого тижня на фоні вже розвинутого МС у кролів.

У розділі 4 надається характеристика системного запального процесу, інтенсивності вільнорадикальних реакцій, метаболічних порушень, атерогенності плазми крові та структурно-функціонального стану магістральних та периферичних артерій у хворих з МС в поєднанні з ОА.

Результати первинного лабораторного обстеження хворих з поєднанням МС та ОА при їх порівнянні з групами контролю свідчили про більш високу активність системного запального процесу із значною інтенсивністю вільнорадикальних реакцій, вираженим аутоімунним компонентом та зниженням активності антиоксидантних процесів в крові в групі коморбідності. До того ж, у всіх досліджених хворих, а особливо виражено в групі МС в поєднанні з ОА, виявлено ознаки порушень обміну вуглеводів, наявність проатерогенної дисліпідемії, гіперурикемії. Метаболічні порушення в умовах підвищеної активності системного запалення характеризувались високим атерогенним потенціалом. Дисертантом використано парний кореляційний аналіз, який продемонстрував пряму участь системного запалення в порушенні нормального функціонування антиатерогенних ендотеліальних механізмів артеріальної стінки, як на рівні крупних судин, так і на рівні мікроциркуляторного русла.

Окрім того, встановлено потенціуючий вплив запального процесу на активність модифікації ліпопротеїнів крові та здобутку ними імуногенних властивостей, які в свою чергу мають потужну атерогенну дію з подальшим порушенням функціонального та структурного стану артеріальної стінки. Це дозволило дисертанту зробити висновок, що хворі з поєднанням МС та ОА характеризуються більш високою активністю імунозапального процесу при порівнянні з контрольними групами ОА та МС. Вираженість порушень обміну вуглеводів, ліпідів, а також атерогенного потенціалу плазми крові у хворих в основній групі (МС в поєднанні з ОА) значно перевищувала такі у хворих з МС без

ОА. Крім того, ці хворі характеризувались вираженим ремоделюванням та зростанням жорсткості судинної стінки. Поряд зі структурними змінами, у них спостерігались значно більш виражені порушення функції ендотелію при порівнянні з хворими з МС та хворими з ОА, що проявлялось зменшеною дилататорною реакцією та меншою інтенсивністю кровотоку в умовах реактивної гіперемії при проведенні манжетової проби. Ця частина дозволила підтвердити низку фактів, що були отримані при клінічних спостереженнях та зробити певні узагальнення.

Неабияку зацікавленість викликають розділ 5 та 6, що присвячені дослідженню змін клінічних показників, активності системного запального процесу, інтенсивності оксидативного стресу, показників метаболічного статусу, атерогенності плазми крові та морфо-функціонального стану периферичних артерій у хворих з метаболічним синдромом та остеоартрозом на фоні різних схем лікування в динамічному спостереженні протягом 3 та 6 місяців.

У заключній частині - "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" здобувач продемонструвала здатність до гарного володіння отриманим матеріалом, його аналізом, до дискусії в руслі наукового напрямку її дисертації .

Дисертант Козлюк Аліна Сергіївна демонструє свій належний рівень як клініцист і науковець. На матеріалі проведеного аналізу автор не тільки довела актуальність проблеми розробки комплексу заходів сучасного лікування, що базується на детальному вивченні ланок патогенезу, але й накреслила шляхи оптимізації лікувально-профілактичної допомоги пацієнтам з поєднанням МС із ОА. Свою роботу дисертантом завершено висновками сформульованими на основі отриманих результатів та практичними рекомендаціями.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ І В АВТОРЕФЕРАТІ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

Дисертаційна робота Козлюк Аліни Сергіївни оформлена згідно до вимог ДАК України. Вона проілюстрована таблицями та малюнками. Матеріал викладений у повному обсязі. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових публікацій, серед яких 6 статей в спеціалізованих наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань, публікація 5 із них зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, 1 патент України на винахід, 4 тезів в матеріалах наукових конференцій. Робота пройшла широку апробацію:

ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ.

Вищевикладене дає усі підстави для цілком позитивної оцінки дисертаційної роботи А.С. Козлюк. Між тим є декілька запитань і пропозицій, котрі мають виключно дискусійний характер:

1. На які основні ланки патогенезу атеросклерозу були направлені ефекти системної ензимотерапії в експериментальній моделі?
2. Які додаткові лабораторні та інструментальні обстеження і з якою метою було б доцільно проводити в повсякденній клінічній практиці пацієнтам з метаболічним синдромом?
3. З огляду на отримані результати, якій категорії пацієнтів було б найбільш доцільно призначати системну ензимотерапію?

ЗАУВАЖЕННЯ, ПОБАЖАННЯ, ПРОПОЗИЦІЇ

Зауважень не маю. В даній дисертаційній роботі чітко визначено провідний внесок автора. Робота і дисертант мають загальну позитивну оцінку та справили хороше враження.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота КОЗЛЮК Аліни Сергіївни «Обґрунтування застосування системної ензимотерапії у хворих з метаболічним синдромом у поєднанні з остеоартрозом», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук із спеціальності 14.01.01. - "кардіологія", є самостійною завершеною науковою працею, яка за актуальністю теми, новизною, обґрунтованістю результатів дослідження, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам до кандидатських дисертацій згідно п. 9, 11, 12 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор заслуговує присудження наукового ступеню кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

Академік Національної АМН України,
член-кор. Національної АН України,
професор, д. мед. н.,
керівник відділу клінічної фізіології
та патології внутрішніх органів
ДУ «Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова
Національної АМН України»

О.В. Коркушко

Підпис О.В. Коркушка засвідчую

Вчений секретар



В.М. Триходько