

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Власенко Марини Володимирівни на дисертаційну роботу Орленко Валерії Леонідівни «Діабетасоційовані остеоартрити: патогенез, клініка, діагностика, лікування», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д26.558.01 в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Тема дисертаційної роботи, що представлена на здобуття ступеня доктора медичних наук, торкається однієї з найпоширеніших нозологій неінфекційних захворювань - цукрового діабету (ЦД). Ця хвороба залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з прогресуючим ростом захворюваності та інвалідизації. На сьогодні в Україні зареєстровано більше 1 млн. 300 тис. хворих на ЦД, офіційно. При цьому фахівці вважають, що цей показник є лише вершиною айсберга, реальна кількість таких хворих перевищує 3-4 млн. осіб. Однією з надзвичайно важливих проблем в діабетології є наростання тяжкості пізніх ускладнень захворювання з ураженням практично всіх органів і систем. В групу хронічних ускладнень ЦД включають і патологічні зміни кістково-суглобового апарату, які вимагають вчасного діагностування і застосування відповідного лікування. Поширеність патології кістково-суглобового апарату у хворих на ЦД, за даними різних авторів, складає від 24,6 до 77,8 %, проте відомі лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клінічного перебігу та діагностики діабетичних артропатій. Однак, діабетичні артропатії, незважаючи на їх суттєву роль у інвалідизації хворих на ЦД, і до цього часу залишаються найменше дослідженими ускладненнями серед всіх хронічних ускладнень ЦД, а методи їх діагностики, профілактики та лікування – практично не розробленими. Потребус детального аналізу сам перебіг

діабетасоційоних артропатій та розроблення диференційних підходів у лікуванні.

У зв'язку з цим тема представленої дисертаційної роботи є надзвичайно актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними та галузевими науковими програмами.

Рецензована дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи НДР ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України». Дисертаційна робота виконувалася в рамках наступних наукових тематик, затверджених Національною академією медичних наук України: “Розробити нові методи діагностики, лікування і профілактики цукрового діабету та його ускладнень з метою їх впровадження в практику” (2003-2005рр., номер держреєстрації 0103U000806); “Вивчити патофізіологічні особливості хронічних ускладнень цукрового діабету 1 та 2 типу і розробити диференційовані методи лікування і профілактики” (2004-2006 рр., номер держреєстрації 0104U003255); “Розробити методи діагностики і лікування хронічних ускладнень цукрового діабету з урахуванням їх патогенетичних особливостей” (2007-2009 рр., номер держреєстрації 0107U000618); «Удосконалити методи діагностики та патогенетичної терапії діабетичних ангіонейропатій з метою попередження їх прогресування» (2010-2012 рр., номер держреєстрації 0110U001188); «Вивчити деякі аспекти патогенезу хронічних ускладнень цукрового діабету та розробити алгоритм їх ранньої діагностики та лікування» (2013-2015 рр., номер держреєстрації 0113U002167), «Розробити алгоритми діагностики судинних ускладнень у хворих з підвищеною масою та ожирінням на тлі порушень вуглеводного обміну» (2016-2019 рр., номер держреєстрації 0114U000479).

Наукова новизна та практичне значення

В дисертаційній роботі представлено науково-теоретичне узагальнення та вирішення медико-соціальної проблеми клінічної діабетології -- підвищення

ефективності медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 та 2 типу з артропатіями на основі визначення факторів ризику, клінічних та патогенетичних особливостей діабетасоційованих остеоартритів. Вперше розроблені алгоритми діагностики та патогенетичного лікування артропатій з урахуванням типу цукрового діабету.

В дисертаційній роботі представлений новий комплексний погляд на патогенез діабетасоційованих остеоартритів у хворих в залежності від типу ЦД. Автором вперше здійснено комплексне клініко - лабораторне, інструментальне обстеження хворих на ЦД з ураженнями суглобів, яке дозволило виділити фактори ризику, механізми формування, закономірності клінічного перебігу діабетичних артропатій в залежності від типу цукрового діабету. Теоретична значимість роботи полягає у комплексному дослідженні, яке дало змогу виділити основні ланки виникнення та прогресування ураження суглобів у хворих на ЦД, а саме: визначенні впливу на суглоб гормональних чинників - інсуліну, лептину, остеокальцину, С- пептиду, кортизолу; біохімічних маркерів, які дозволяють визначити, які ж структури суглоба уражаються у хворих на цукровий діабет. Слід відмітити, що цілий ряд досліджень було проведено вперше у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Це стосується визначення рівня остеопротегерину і, як було встановлено, із досліджених автором цитокінів саме він виявився найбільш чутливим до суглобових змін у хворих на цукровий діабет; оліgomатриксного білку хряща (СОМР), який за сучасними даними є найбільш адекватним маркером дегенеративних змін хрящової тканини. Вважалося, що гіперглікемія не має суттєвого впливу на суглоб, вражаються лише білясуглобові тканини, а остеоартрит – це окреме захворювання, яке супроводжує літніх людей на тлі ЦД. Але в 2000 році було встановлено, що на хондроцитах є рецептори до інсуліну і думка про вплив гіперглікемії на остеоартропатії змінилась. Почали з'являтися експериментальні роботи стосовно впливу глюкозотоксичності на хрящ. Представлена дисертаційна робота є чи не одною з перших клінічних досліджень, де на основі вивчення

імуноферментних та біохімічних маркерів ремоделювання суглобових структур доведена роль деструкції хряща, в умовах гіперглікемії, у формуванні діабетичних артропатій.

Оригінальним та цікавим в представленій роботі стало виділення загальних ланок патогенезу ураження суглобів для хворих на ЦД 1 та 2 типів, та виділених окремих ланок при кожному з типів механізмів формування діабетасоційованих остеоартритів. В подальшому, це дало змогу сформулювати конкретні практичні рекомендації з профілактики ураження суглобів окремо для хворих на ЦД 1 та 2 типу.

Практична значимість роботи полягає в тому, що на основі власних даних визначено найбільш значущі гормональні та біохімічні критерії діагностики діабетасоційованих остеоартритів у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу окремо. Розроблені конкретні рекомендації з біохімічної діагностики артропатій по вказаному конкретному маркеру ураження тих чи інших структур суглоба. Доведено, що загальними діагностичними критеріями ураження суглобів у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів є підвищення ФНП- α , ІЛ-6, остеопротегерину, лептину, інсуліну, оліgomатриксного білку хряща, колагенази, вільного гідроксипроліну. Для хворих на цукровий діабет 1 типу особливим маркером діагностики артропатій є підвищення остеокальцину, а для хворих на цукровий діабет 2 типу – зниження рівня С-пептиду, підвищення С-реактивного білку.

Особливої уваги заслуговує представлений алгоритм діагностики та лікування артропатій в залежності від типу діабету. Визначені найбільш значущі фактори ризику розвитку діабетасоційованих остеоартритів та розроблені конкретні заходи профілактики артропатії пацієнтам з цукровим діабетом, які повинні базуватися на підтримці оптимального для компенсації цукрового діабету рівня глікованого гемоглобіну – менше 8% для пацієнтів з ЦД 1 типу та нижче 8,2% для хворих на ЦД 2 типу та індексу маси тіла не вище 25,0 кг/м² та 27,8 кг/м² відповідно.

Також слід відмітити запропоновані оптимізовані схеми лікування атропатій з урахуванням їх особливостей.

Про високий рівень виконання роботи та безперечну новизну отриманих даних свідчать отримані автором 4 патенти України на корисну модель по способам діагностики та лікування артропатій,.

Ступінь обґрунтованості основних наукових досліджень, висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі, їх достовірність

Вивчення матеріалів поданої до захисту дисертації Орленко В.Л. та опублікованих за її темою праць дає підстави стверджувати, що висновки та практичні рекомендації базуються на достатній репрезентативній вибірці обстежених та адекватному фактичному матеріалі. Достовірність отриманих результатів базується на різноплановому обстеженні достатньої кількості пацієнтів - 556 (261 чоловік та 295 жінок) осіб, серед яких - 248 хворих на ІЦД 1 типу та 308 пацієнтів з ІЦД 2 типу. Ураження суглобів мали 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінка), без ураження суглобів – 130 осіб (66 чоловіків та 64 жінки), які слугували контрольною групою. Серед хворих на ІЦД 1 типу у групу з артропатіями було відібрано 185 осіб, контрольна група складалася із 63 осіб без ураження суглобів. Для хворих з ІЦД 2 типу в основну групу включено 241 хворий, контрольна група складалася з 67 пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети автор використала достатньо сучасні і різні методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, радіологічні, статистичні: параметричні і непараметричні. Слід особливо відмітити застосування новітніх комплексних методів статистичної обробки, серед яких кореляційний аналіз; множинна лінійна та логістична регресія, ROC-аналіз, розрахунок відношення шансів за окремими показниками, побудова таблиць спряженості і оцінка взаємозв'язку з використанням критерію Хі-квадрат. Дослідження має ґрунтовну методичну основу відповідно до поставлених в дисертаційній роботі меті та завданням. Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій обґрунтовано вдало вибраним комплексом різнонаправлених підходів, тому не викликає

сумнівів та заперечень. Отримані висновки відображають суть роботи, містять наукове та практичне значення. Кожен із розділів дисертації Орленко В.Л. закінчується висновками, що стисло висвітлюють основні положення. Для повноти сприйняття дисертаційної роботи у додатках наведено допоміжні матеріали – шкали за якими працював дисертант.

Апробація результатів роботи, повнота викладу основних положень, висновків та рекомендацій

За матеріалами дисертації опубліковано 46 наукових праць, у тому числі 25 статей у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України (з них – 3 статті в іноземних виданнях та 21 в журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз даних), 6 тез у матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій. Матеріали дисертації використані у 1 навчально-методичному посібнику. Отримано 4 патенти на корисну модель. Основні положення роботи доповідались на численних вітчизняних та міжнародних конференціях, у тому числі на EASD.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Робота побудована відповідно до вимог до дисертаційних робіт, що визначають їх структуру та правила оформлення. Дисертація написана і оформлена за традиційною схемою, викладена на 430 сторінках друкованого тексту.

Основні розділи дисертації представлено у вигляді вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Приведена бібліографія включає 535 використаних літературних джерел, з яких 221 україно- та російськомовні, 332 – англomовні, що підкреслює актуальність даної проблеми. Робота добре ілюстрована, в якості ілюстрацій застосовано 111 таблиць і 53 рисунка, що відображають статистичні дані узагальненого клінічного матеріалу.

У **вступі** описана актуальність теми та обґрунтовано її вибір.

У вступі здобувач висвітлює актуальність обраної теми дисертаційної роботи. Вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами НДР ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», чітко сформульовано мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, а також особистий внесок здобувача. Необхідно відзначити, що наукова новизна та практичне значення отриманих результатів роботи містять конкретні підтвердження відмінностей отриманих даних від існуючих уявлень і стверджень, щодо досліджуваної проблематики, котрі існують в доступних літературних джерелах.

В розділі «**Огляд літератури**», який викладено на 58 сторінках, автором подано сучасний аналіз досліджень останніх років щодо діабетосоціюваних остеоартритів, виділені недостатньо вивчені питання патогенезу та лікування ураження суглобів у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів, переконливо обґрунтована актуальність вибраної теми. Автор надає всебічний огляд публікацій стосовно уражень суглобів у хворих на ЦД, звертає увагу на еволюцію поглядів щодо виникнення та прогресування діабетичних артропатій та визнання останніми роками незаперечної ролі метаболічних змін у хворих на цукровий діабет в патогенезі артропатій. Необхідно відзначити, що в огляді літератури чітко виділені підрозділи, які стосуються клінічних проявів, патогенезу, діагностики, клініки та лікування діабетичних артропатій. В подальшому, проведені дисертантом дослідження також структуровані аналогічно наведеним підрозділам в огляді літератури, що дозволяє зручно та швидко оцінити актуальність, новизну та сучасний рівень проведених досліджень по кожному з напрямків. Огляд літератури написано кваліфіковано. У розділі обґрунтовано визначені питання, які до сьогоднішнього дня залишаються нез'ясованими і потребують подальшого вивчення. На основі проведеного огляду автор цілком аргументовано довела актуальність свого дослідження.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження», який займає 18 стр. автор подає детальний опис досліджених пацієнтів. Обґрунтовує структуру груп порівняння (контрольних груп). Слід відмітити, що в дисертаційній роботі аналіз отриманих даних проведений окремо для хворих на ЦД 1 та 2 типу, адже не дивлячись на схожу клінічну симптоматику, патогенетичні ланки артропатій розрізняються залежно від типу діабету. В цілому, в розділі належним чином дана всебічна характеристика обстежених хворих на ЦД 1 та 2 типу. Детально описані сучасні методи дослідження, які були використані здобувачем. Статистичні методи дослідження влучно і цілком адекватно підібрані дисертантом для вирішення поставлених завдань.

Розділ 3 «Клінічні особливості і фактори ризику ураження суглобів у хворих на цукровий діабет», містить 51 сторінку, висвітлює особливості клінічних проявів діабетасоційованих остеоартритів, автор виділяє закономірності в клінічній картині, які характерні для артропатій залежно від типу ЦД. Особливістю клінічного перебігу діабетасоційованих остеоартритів є переважне ураження суглобів верхніх кінцівок, а не великих опорних суглобів, як в загальній популяції. Така локалізація доводить превалюючий вплив саме метаболічних змін притаманних ЦД на суглобову систему. Особливо цінним та оригінальним у розділі є те, що автором математично прораховані фактори ризику артропатій, виділені модифікуючі фактори окремо для пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів, та визначено зв'язок артропатій з іншими ускладненнями ЦД, що дало можливість в подальшому сформулювати конкретні практичні рекомендації. Зауваженням можна вважати повтор таблиць 2.1.1 (3.2.1), 2.1.2 (3.2.2) і 2.1.3 (3.2.3), Рис. 2.1.1. (3.2.1).

Розділ 4 «Патогенетичні механізми формування та маркери діагностики діабетасоційованих остеоартритів» займає 88 стр. і присвячений вивченню механізмів формування діабетасоційованих остеоартритів. Треба відмітити, що в дослідженні вивчені різнопланові патогенетичні чинники, які дозволили визначити, які ж структури суглоба

уражаються у хворих на цукровий діабет. Проведене дослідження гормонів, а саме інсуліну, С-пептиду, лептину, остеокальцину, кортизолу, виявило, що інсулін і лептин є найбільш значими патогенетичними чинниками розвитку діабетичної артропатії при обох типах ЦД. Для хворих на ЦД 2 типу з артропатіями характерне зниження рівня С-пептиду на тлі інсулінорезистентності, а у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями за даними дисперсійного аналізу був підвищений рівень остеокальцину, що свідчило про порушення ремоделювання субхондральній кістковій тканині. Також охарактеризовані цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів і встановлено, що розвиток ураження суглобів та прогнозування стадій артропатій у хворих на ЦД обох типів залежить від підвищення рівнів прозапальних цитокінів, а саме: ІЛ-6, ФНП альфа, OPG. В роботі визначені значимі біохімічні маркери обміну в сполучній тканині для хворих на ЦД з артропатіями – оліgomатриксний білок хряща, вільний гідроксипролін та колагеназа, дана ревматологічна характеристика діабетасоційованих остеоартритів. На основі отриманих даних визначено найбільш значущі гормональні та біохімічні критерії діагностики діабетасоційованих остеоартритів у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів. Слід відмітити пріоритетність отриманих даних, оскільки остеопротегерин, оліgomатриксний білок хряща був досліджений вперше у хворих на ЦД з артропатіями.

Розділ 5 «Гормональний статус, цитокіновий профіль та особливості метаболізму сполучної тканини у хворих на цукровий діабет в залежності від наявності/відсутності артропатії» обіймає 26 сторінок, можна назвати в деякій мірі узагальнюючим, оскільки у ньому визначені взаємозв'язки між гормонами, цитокінами та маркерами обміну в сполучній тканині. Таким чином, аналіз та синтез результатів декількох досліджень гормонального статусу пацієнтів з цукровим діабетом свідчить, що ймовірність розвитку ураження суглобів при нормуванні за розрахованими критичними рівнями показників вища в 6,2 рази у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та в 5,3 рази у пацієнтів з ЦД 2 типу. Розрахована ймовірність розвитку

ураження суглобів при критичних рівнях показників цитокінового профілю. Ймовірність розвитку ураження суглобів при критичному рівні показників метаболізму сполучної тканини вища в 5,7 разів у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу.

Визначено найбільш інформативні при прогнозі розвитку артропатій у пацієнтів з ЦД 1 типу є визначення рівнів таких гормонів, як інсулін, остеокальцин та лептин. Для групи пацієнтів з ЦД 2 типу найбільш інформативними є рівні гормонів інсулін, С-пептид та лептин. Для обох груп пацієнтів інформативним є рівень таких цитокінів як TNF, IL-6 та остеопротегерин, а також рівень колагенази та олігоматриксного білку хряща.

Розділ 6 «Радіонуклідна діагностика ураження суглобів у хворих на цукровий діабет» викладено на 11 сторінках. У шостому розділі наведено результати застосування радіонуклідного методу, який дозволив вивчити стан артеріального та венозного кровотоку, виявити наявність запальних процесів в ділянці колінних та гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Метод радіонуклідної діагностики нижніх кінцівок у хворих з артропатіями був проведений вперше. Необхідно відмітити пріоритетність цього дослідження, за результатами якого отриманий патент на спосіб діагностики артропатій. Радіонуклідний метод складався з двох методик: радіонуклідної ангіографії та радіонуклідної сцинтиграфії. При проведенні радіонуклідних досліджень гемодинаміки у хворих на цукровий діабет 1 типу з артропатіями в порівнянні з хворими без ураження суглобів відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також артеріолах і капілярах нижніх кінцівок при наявності виражених порушень венозного відтоку. Для хворих на цукровий діабет 2 типу із артропатіями виявлено значне уповільнення швидкості кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також артеріолах і капілярах, що супроводжується порушенням венозного відтоку. Вперше встановлено, що саме зниження венозного відтоку є особливістю судинних змін у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Результати даного дослідження показали важливість корекції судинних змін у хворих з

артропатіями на тлі ЦД. Зауваженням можна вважати недоцільність Рис.6.1, який є демонстрацією методу і має знаходитись у розділі 2.

Розділ 7 «Терапія уражених суглобів у хворих на цукровий діабет 1 типу» містить 18 сторінок. У цьому розділі наведені результати терапії хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Запропоновані специфічні схеми лікування з урахуванням порушень вуглеводного обміну та особливостей ураження органів – мішеней у хворих на ЦД. Слід відмітити, що вивчена ефективність та стерпність нестероїдних протизапальних засобів та хондропротекторів, а рекомендації по застосуванню цих груп у хворих на цукровий діабет не завжди однозначні. Автор запропонувала та обґрунтувала конкретні рекомендації з вказаними дозами препаратів та тривалістю прийому лікарських засобів. Отримані дані захищені деклараційними патентами України по способам лікування діабетичних артропатій.

Розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів». Автор дає оцінку проведеному власному дослідженню на підставі ґрунтовного аналізу виконаних клінічних, лабораторних інструментальних та ін. методів дослідження, а також чітко інтерпретує встановлені факти, аналізує отримані власні дані та співставляє їх з результатами досліджень останніх років. Дисертантом показано глибоке розуміння досліджуваної проблеми та широкий спектр знань, щодо сучасних можливостей її вирішення. Результати дослідження та отримані висновки дозволили дисертанту не лише продемонструвати здатність до глибокого науково-практичного мислення, але й відкрити нові перспективні напрямки розвитку досліджуваної проблеми.

Висновки є логічним завершенням дисертаційної роботи, цілком відповідають меті і поставленим завданням.

Практичні рекомендації є конкретними, науково обґрунтованими, відповідають основному змісту роботи.

Загалом дисертаційне дослідження проведено коректно із достатнім зрозумілим ілюстративним матеріалом, зроблені змістовні висновки та

практичні рекомендації. Перелік використаних джерел літератури більш ніж достатній, повністю відображає інформацію з досліджуваної проблеми.

Недоліки щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату

У структурному і змістовному відношенні дисертація та автореферат відповідають існуючим вимогам атестаційної комісії МОН України до дисертаційних робіт. Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає. Проте після ознайомлення із дисертаційною роботою Орленко В.Л. виявлено незначні лексичні недоліки. Висловлені зауваження не є концептуальними і не впливають на загальну високу оцінку рецензованої дисертаційної роботи.

При рецензії дисертаційної роботи виникло ряд запитань, які можна вважати предметом дискусії.

1. Як пояснити вплив на розвиток змін у суглобах при ЦД 1 типу інсулінорезистентності, зниження С – пептиду, гіперінсулінемії і гіперліпідемії?
2. За визначенням змін оліgomатричного білка хряща, як фактора руйнування хрящової тканини відноситься тільки до процесів в колінному суглобі, чи будь якої локалізації?
3. Сформулюйте поняття фенотип особливостей артропатій при цукровому діабеті.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Орленко Валерії Леонідівни «Діабетасоційовані остеоартрити: патогенез, клініка, діагностика, лікування» є кваліфікованою завершеною самостійною науковою працею, в якій представлено та обґрунтовано науково-теоретичне узагальнення та вирішення медико-соціальної проблеми клінічної діабетології – підвищення ефективності медичної допомоги хворим на цукровий діабет з артропатіями на основі дослідження факторів ризику, механізмів формування та закономірностей перебігу діабетасоційованих остеоартритів. Вперше розроблений науково обґрунтований алгоритм діагностики та лікування артропатій у хворих на ЦД

1 та 2 типів, що вирішує наукову проблему і має істотне значення для сучасної медицини.

Дисертаційна робота є актуальною, виконана на сучасному методичному рівні, містить новизну і практичну значимість, повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 - ендокринологія.

Офіційний опонент
Завідувачка кафедри ендокринології
з курсом післядипломної освіти
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор

Власенко М.В.

