

РЕЦЕНЗІЯ

завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Тащука Віктора Корнійовича на дисертаційну роботу Соколової Інеси Іллівни на тему: «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів», подану до офіційного захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.092 при Буковинському державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

1. Актуальність обраної теми дисертації

Значного поширення набули захворювання опорно-рухового апарату, для яких характерно хронічний перебіг із прогресуванням, зростання показників первинної захворюваності, спричинення інвалідності у людей старшого та похилого віку, значне економічне навантаження, зниження якості життя та зменшення його тривалості. Остеоартроз (ОА) є найпоширенішою формою артриту, яка вражає приблизно 302 мільйони людей у всьому світі.

Поширеність ОА серед дорослого населення України може становити до 10-15% в загальній популяції, причому цей показник значно зростає серед людей похилого віку, серед осіб старших за 60 років частота ОА досягає 30-40% і навіть більше, залежно від виду суглоба, зокрема колінних і стегнових суглобів. ОА є причиною інвалідності у значної кількості пацієнтів, що потребує комплексного лікування та реабілітації. З огляду на старіння населення, яке спостерігається в Україні, кількість хворих буде зростати, що робить актуальним дослідження механізмів розвитку захворювання та пошук нових ефективних методів лікування.

Оцінка світових наукових досліджень свідчить про більшу поширеність ОА колінних суглобів та підвищений ризик прогресування захворювання у пацієнтів з дефіцитом чи недостатністю вітаміну D.

Зв'язок між ОА та артеріальною гіпертензією (АГ) є предметом триваючих дебатів у спостережних дослідженнях і основний причинно-наслідковий зв'язок між ними залишається невловимим, однак згідно Zhi-Jie Yang et al. (2024) ретроспективне дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) включало 24871 учасників і продемонструвало, що серед чоловіків остеоартроз пов'язаний із вищим ризиком гіпертензії (ВШ 2,25, 95% ДІ, 1,17–4,32, $p=0.019$). Відомо, що співіснування діабету, гіпертензії та ожиріння пов'язане з гіршими наслідками болю після вправ при ОА – так, когортне дослідження за участю 80.893 пацієнтів з Шведського реєстру остеоартритів засвідчує у випадку констеляції ожиріння, гіпертонії та діабету одночасно, пацієнти, які отримували лікування ОА колінного суглоба, повідомляли про більший біль на початку (скоригована середня різниця болю 0,9 [95 %ДІ: 0,8; 1,0]), через 3 міс (1,0 [0,9; 1,1]) та 12 міс (1,3) [1,1; 1,4]) порівняно з тими, які не мають жодної з умов. Подібні результати також спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування ОА кульшового суглоба, коли одночасно існували ожиріння, гіпертонія та діабет (вихідний рівень (0,7 [0,5; 0,8], 3 (0,8 [0,6; 1,0]) і 12 міс (1,1 [0,8; 1,3])), а отже – коли діабет, гіпертонія та ожиріння співіснують з ОА, пацієнти не тільки відчують посилений вихідний біль порівняно з метаболічно здоровими людьми, розбіжність збільшується після освітніх заходів і втручання, що свідчить про те, що універсальний підхід може бути недостатнім для вирішення проблеми, оскільки існує складна взаємодія між метаболічним здоров'ям і ОА (Andrea Dell'Isola et al., 2024). Дані «Ініціативи з остеоартриту» свідчать про асоціацію артеріального тиску з інтенсивністю болю в колінах у людей середнього та літнього віку з ОА або з ризиком розвитку ОА – при цьому зазначається обмеженість знань про взаємозв'язок між гіпертензією та болем при ОА, однак доведеними є кореляція стадії розподілу рівнів артеріального тиску,

систоличного і пульсового артеріального тисків – позитивно з оцінками болю WOMAC (індексу OA університетів Західного Онтаріо та Макмастера) і NRS (числової шкали оцінки) при коригуванні віку, статі та індексу маси тіла ($p \leq 0,024$) і обернено корелювали з оцінкою KOOS (визначення результатів травми коліна та остеоартриту) ($p \leq 0,004$) згідно досліджень Yao Liu & Guiying Du (2024).

В дослідженні Інеси Іллівни Соколової на тему «Клінічно-патогенетичні особливості диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів», якраз і запропоновано вирішення представленої проблеми, оскільки згідно мети дослідження якраз і запропоновано оцінити клінічно-патогенетичні та генетичні особливості перебігу OA у констеляції з АГ та цукровим діабетом, що реалізується розв'язанням задач з оцінки якості життя, визначення рівня вітаміну D, дослідженням мінерального, вуглеводного, ліпідного, обмінів в співвідношенні з оцінкою стану ендотелію, про- та антиоксидантної системи, прозапальних показників, поліморфізму гену VDR, розташованого на короткому плечі 12-ї хромосоми (12q12-q14), розміром до 75 Кб, що включає 11 екзонів і за загальною номенклатурою алелей, поліморфізм гена рецептора вітаміну D ідентифікують ізоформами FokI (Ff rs2228570), ApaI (Aa rs7975232 GT), BsmI (Bb rs 1544410 GA), TaqI (Tt rs731236 TC), одну з яких якраз і вивчала авторка дослідження, з кінцевим впровадженням в оцінку холекальциферолу в лікуванні пацієнтів з цією поєднаною патологією.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України за темами: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації –

01.12U003546 від 01.01.2012 – 31.12.2016 рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації – 0117U002353 від 01.01.2017–31.12.2021рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації – 0122U002209 від 01.01.2022 – 31.12.2026 рр.). Здобувачка є співвиконавцем фрагментів трьох зазначених тем.

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з яких 5 статей у науковому фаховому виданні України; 2 статті у науковому виданні держав, що входять до Європейського Союзу; 6 тез у матеріалах конференцій; 2 патенти на корисну модель, 3 раціоналізаторські впровадження.

3. Новизна представлених теоретичних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу коморбідного ОА, функціональної здатності ураженого колінного суглобу та оцінено показники фізичного та психічного компонентів якості життя. З'ясовано про наявність змін у вуглеводному, ліпідному обміні, функціональному стані ендотелію та порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, системного запалення у прогресуванні остеоартрозу на тлі коморбідності та з урахуванням поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR. Вперше встановлено зв'язок про роль вітаміну D у розвитку та прогресуванні ОА та оцінено стан мінерального обміну враховуючи коморбідність та поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

На підставі оцінки клініко-лабораторних даних встановлена ефективність застосування до базового лікування ОА, препарат холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяці з урахуванням коморбідних патологій (артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2) та залежно від генотипу поліморфізму вказаного гена.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

При виконанні дисертаційної праці було використано загальноклінічні методи дослідження для вивчення анамнезу та дослідження об'єктивних даних, анкетування для оцінки функціонального стану колінних суглобів та впливу хронічних патологій на якість життя, клініко-лабораторні для визначення клінічного загального аналізу крові та сечі, біохімічні (визначення показників антиоксидантного захисту), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), імуноферментні (інтерлейкін-6, ендотелін-1, рівень вітаміну D та паратиреоїдного гормону), імунохемілюмінесцентний метод (вуглеводний обмін, кальцитонін) молекулярно-генетичні для визначення поліморфізму BsmI гена VDR, інструментальні (рентгенологічного дослідження колінних суглобів у двох проекціях, електрокардіографія та вимірювання артеріального тиску), статистичні.

Вищезазначені дослідження було проведено у 110 хворих на остеоартроз - розподіл вивчаємих груп пацієнтів, що були проаналізовані в ході дослідження Інеси Іллівни Соколової, логічно представлено, як група остеоартрозу (30 pts), група остеоартрозу і гіпертензії (40 pts), група остеоартрозу, гіпертензії і цукрового діабету (40 pts) в зіставлені з групою контролю, що складалась з 30 осіб, з урахуванням критеріїв включення та виключення згідно сучасних європейських та вітчизняних рекомендацій, а дослідженню піддано цікаву агломерацію показників: якості життя та стану ураженого суглобу – опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) та KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), імуноферментний аналіз з оцінкою ендотеліну-1, С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, вітаміну D, кальцитоніну, біохімічні дослідження глутатіону, (відновленого, S-трансферази та пероксидази), малонового альдегіду (плазми та еритроцитів), ліпідного гомеостазу, молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гену VDR ізоформи BsmI (Bb rs 1544410 GA) тощо, а

запропонований комплекс досліджень є достатнім для вирішення мети і задач дослідження.

Отже, дисертаційна праця виконана на достатньо високому рівні, є актуальною, своєчасною, а сформульовані в ній висновки та практичні рекомендації є аргументованими.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

У дисертаційній праці чітко окреслено мету та завдання дослідження, які сформульовано із даних попередньо проведеного аналізу сучасного стану проблеми клініко-патогенетичних особливостей розвитку та прогресування ОА у поєднанні із АГ та цукровим діабетом типу 2 на тлі поліморфізму BsmI гену VDR. Для їх вирішення здобувачка обрала сучасні методи клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень з наступним проведенням статистичної обробки матеріалу.

Результати дослідження ретельно проаналізовані та повною мірою відображають основні положення наукової роботи та структуровано висвітлені у висновках і практичних рекомендаціях. Отже, можна відзначити високий науковий рівень виконання дисертації та достатні вміння аспіранта у застосуванні наукових методів.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Здобувачка провела детальний аналіз сучасних вітчизняних та закордонних наукових джерел, на основі якого обґрунтувала актуальність даної проблематики, чітко сформулювала мету та завдання дослідження, відібрала достатню кількість пацієнтів та повела сучасні методи клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Отримані результати було детально статистично обраховано та проведено аналіз результатів. На тлі отриманих даних отримано висновки та практичні рекомендації, що ґрунтовно висвітлюють отримані результати наукового дослідження.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації використовуються в лікувальній діяльності закладів охорони здоров'я: ревматологічного відділення ОКНП «Чернівецької обласної клінічної лікарні», КНП «Сторожинецької БЛЛ» Чернівецької області, КНП «Снятинської багатoproфільної лікарні» Івано-Франківської області, КНП ДМР «Дунаєвецької багатoproфільної лікарні», КНП «Городоцької МБЛ» Хмельницької області та у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету для поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів.

8. Відсутність порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

При проведенні перевірки дисертаційної праці за допомогою антиплагіатного сервісу «Anti Plagiarism» дає можливість стверджувати, що унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі становить 95,07%, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Зауваження та недоліки дисертації: під час прочитання тексту виявлено механічні описки, стилістичні та орфографічні помилки. Групих порушень виявлено не було.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1) Які патогенетичні механізми, згідно проведеного дослідження, моделюють негативний вплив остеоартрозу на перебіг артеріальної гіпертензії?

2) На яке покращення стану пацієнтів Ви очікуєте після впровадження практичних рекомендацій, що наведено в дисертаційному дослідженні?

9. Висновок про відповідність дисертації вставленим вимогам.

Дисертаційна робота, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я, спеціальність – 222 Медицина, спеціалізація – 14.01.02 - Внутрішні хвороби, присвячена актуальній проблемі коморбідності, містить нові положення та сучасні науково обґрунтовані результати, які розв'язують важливе науково-практичне завдання, а саме: диференційний підхід до діагностики, прогнозування та лікування, покращення якості життя пацієнтів із остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача дисертаційної роботи Соколової Інеси Іллівни на тему: «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів», повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 та наказу МОН України від 12.01.2017 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Соколова Інеса Іллівна, повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний рецензент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини,

фізичної реабілітації та спортивної медицини

Буковинського державного медичного університету,

Заслужений лікар України,

д.мед.н., професор

Віктор ТАЦУК

Підпис Віктора
Ташука
Т.В.о. Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету

