

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапевтичних дисциплін Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України

Зака Максима Юрійовича на дисертаційну роботу

Літвинової Анастасії Михайлівни на тему:

«Клініко - патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння»,

поданої до офіційного захисту до разової спеціалізованої вченої ради при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми дослідження

Ревматичні хвороби – одні з найбільш поширених захворювань внутрішніх органів, які в Україні за своєю поширеністю займають третє місце після захворювань системи кровообігу та травного тракту. Серед них за своєю розповсюдженістю та як причина інвалідизації передує остеоартрит (ОА), клінічні прояви якого притаманні 6 – 12% населення.

Доведено, що з віком частота ОА різко зростає: у осіб старше 50 років трапляється у 50% випадків; понад 70 років – у 80-90% пацієнтів. Але окремі випадки захворювання фіксують у віці 15-25 років. Для захворювання є характерними труднощі ранньої діагностики, частіше через пізні звернення пацієнтів до лікарів, необхідність постійного високовартісного лікування, що завдає величезних медико-соціальних збитків державі, функціональна неспроможність у людей працездатного віку, що спричиняє тимчасову та нерідко стійку втрату працездатності.

Важливу роль у розвитку ОА відіграють не тільки порушення морфо-функціонального стану суглобів, а й метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу. Вивчення різних аспектів ОА в поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом дозволило дослідникам розглядати ОА як системне метаболічне захворювання. На теперішній час проведена велика кількість досліджень по визначенню причин розвитку ОА, хоча патогенетична спрямованість окремих ланок захворювання залишається значною мірою невідомою. В останні роки серед механізмів формування ОА розглядають участь цитокінів, матриксних металопротеїназ, глікопротеїнів та метаболічних зсувів в організмі; останні набувають своєї провідної участі у хворих з ожирінням.

Результати проспективних епідеміологічних досліджень свідчать про широку поширеність ОА і остеопорозу. Так, за даними В.В. Поворознюка, в Україні ознаки системного остеопорозу та клініко-рентгенологічні симптоми гонартрозу виявляються у 14 % жінок молодого віку. Припускається, що остеопороз може запустити патогенетичний ланцюг розвитку ОА. Альтернативна думка заснована на постулюванні тези, що ОА та остеопороз — це самостійні нозологічні форми, незалежні одна від одної.

Таким чином, дисертаційна робота Літвинової А.М., яка присвячена проблемі удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та формування ускладнень з боку кісткової тканини у хворих молодого віку на остеоартрит у коморбідності з ожирінням, є актуальною проблемою сучасної медичної науки та практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих

з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції», номер державної реєстрації 0116U004987. Здобувачка є співвиконавцем теми. Дисертантка брала участь у відборі хворих, проводила клінічне обстеження пацієнтів, аналізувала результати лабораторних та інструментальних досліджень. Брала участь у первинній обробці даних і написанні наукових публікацій. Здобувачка особисто представляла основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила впровадження результатів роботи в практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій дисертації, їх достовірність.

Мета дисертації сформульована чітко, їй логічно підпорядковані шість завдань дослідження. Обґрунтовано визначено об'єкт та предмет дослідження.

Наукові результати, аналіз та узагальнення отриманих даних, висновки дисертації аргументовані значною кількістю якісно виконаних клінічних та інструментальних досліджень, зокрема обстежено 125 хворих, що є достатнім.

Основні наукові положення, сформульовані автором, повністю відповідають меті та завданням дослідження.

У дисертації використані сучасні аналітико-статистичні методи обробки наукових даних, зокрема одно- і багатофакторний дисперсійний аналіз, параметричні і непараметричні методи: критерій Манна-Уїтні, критерій Краскела-Уоліса. Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювали за результатами кореляційного аналізу по Пірсону (r), при розподілі, відмінному від нормального, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R).

Автором проведено ґрунтовний аналіз отриманих результатів, інтерпретованих з урахуванням сучасних даних літератури та новітніх досягнень.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації повністю ґрунтуються на одержаних результатах, логічно пов'язані із сутністю роботи, підтвержені результатами статистичної обробки та чітко аргументовані. Поставлена мета досягнута, завдання дисертації повністю виконані.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів, практичне значення дисертації.

Вперше розроблено прогностичні методи прогресування остеопенічного синдрому в пацієнтів з ОА в поєднанні з ожирінням із врахуванням рівнів остеопротегерину (OPG), матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) у плазмі крові пацієнтів та показника індексу маси тіла (ІМТ).

Уточнено та доповнено наукові дані щодо ранньої діагностичної цінності досліджень стану мінеральної щільності кісткової тканини в осіб молодого віку з ОА, який перебігає на тлі ожиріння. Підтверджена можливість раннього формування остеопенічних станів у осіб молодого віку.

Встановлено вміст та доведена патогенетична роль матриксної металопротеїнази-9, остеопротегерину та інтерлейкіну-18 у пацієнтів з ОА та ожирінням.

Проведено вивчення кореляційних зв'язків між загальними лабораторними, біохімічними дослідженнями і даними специфічних показників (ММР-9, OPG, ІЛ-18), ІМТ, z-критерієм. Отримані результати підтверджують можливість прогресування захворювання.

Структура та об'єм дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Літвиної А. М. викладена на 160 сторінках машинописного тексту. Дисертація побудована традиційно і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, одного розділу власних результатів, який складається з семи підрозділів, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, додатків. Дисертація ілюстрована 44 таблицями та 11 рисунками. Здобувачем опрацьовано 253 джерела літератури, на які є посилання в роботі.

У вступі до дисертації викладена актуальність теми та підкреслена важливість вивчення особливостей перебігу остеоартриту у пацієнтів молодого віку з ожирінням. Мету дослідження повністю розкривають 6 завдань. Методично правильно визначений об'єкт і предмет досліджень. У вступі викладена наукова новизна дисертаційної роботи, її практичне значення, підкреслено особистий внесок здобувача в отриманні результатів та в опублікованих наукових статтях.

Перший розділ - огляд літератури, присвячений аналізу класичних і останніх наукових робіт з проблеми патогенезу та клінічного перебігу ОА, ожиріння та остеопорозу. Автор чітко окреслює невирішені питання і своє місце у їх розв'язанні. Огляд написаний ґрунтовно, використані сучасні англомовні літературні публікації.

У другому розділі описані методи і об'єкт дослідження. Дослідження ґрунтуються на клінічних спостереженнях і обстеженні 125 пацієнтів, серед яких у 50 випадках мав місце ізольований остеоартрит (група порівняння) та у 75 осіб – поєднання остеоартриту та ожиріння (основна група), що забезпечувало достовірність отриманих результатів та водночас підтверджувало правильність методичних підходів при виконанні дослідження. В даному розділі досить ґрунтовно описані методики, що використовувалися здобувачкою. Обсяг клінічного матеріалу достатній, а

використані методи дослідження є сучасними, інформативними та достатніми для вирішення поставлених завдань.

Результати власних досліджень викладені в семи підрозділах розділу 3, а також в обговоренні результатів дослідження. Авторка підбиває підсумки проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень та визначає значимість застосування рівнів досліджуваних біомаркерів для оптимізації діагностики, прогнозування ОА на тлі ожиріння у хворих молодого віку.

В розділі обговорення результатів дослідження дисертантка підсумовує отримані дані проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, визначає значимість застосування рівнів досліджуваних біомаркерів для оптимізації діагностики, прогнозування ОА на тлі ожиріння у хворих молодого віку, співставляє отримані власні дані з результатами досліджень інших авторів, оцінює новизну та практичне значення отриманих результатів.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з матеріалів дисертаційного дослідження, відповідають поставленим завданням, чітко сформульовані і викладені в логічній послідовності, є достатньо обґрунтованими, містять вагомні елементи новизни та мають науково-практичне значення. Отриманий результат дослідження дозволяє рекомендувати основні положення дисертації до впровадження в широку клінічну практику.

Анотація дисертації повністю відображає основні її положення, викладена чітко і оформлена згідно існуючих вимог.

Повнота відображення результатів роботи в опублікованих працях.

Основні положення дисертації опубліковані у 13 наукових працях, з них 5 – у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України, дві – у

закордонному виданні. Результати проведених спостережень, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які випливають з них, викладені у наведених наукових публікаціях та відтворюють зміст роботи.

Практична значимість роботи.

Практична цінність отриманих результатів полягає у покращенні діагностики та виявленні ранніх ускладнень у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння, що підтверджується даними досліджених біомаркерів та відповідає результатам інструментальних досліджень.

Запропоновані методи діагностики сприяють саме ранній діагностиці остеоартриту на фоні ожиріння та без нього у осіб молодого віку та в подальшому профілактиці ускладнень ОА. Ці методи можуть використовуватися на всіх рівнях надання медичної допомоги, а особливо лікарями загальної практики - сімейної медицини, лікарями-терапевтами, лікарями-ревматологами, лікарями-травматологами, що дозволяє суттєво підвищити якість життя пацієнтів та зменшити показники тимчасової втрати працездатності.

Результати дослідження впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» ХНМУ, Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня». Результати роботи включено до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів і курсантів кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, кафедри ревматології та клінічної фармакології ХМАПО.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Літвинової А.М. не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації та інших проявів академічної недоброчесності. У результаті перевірки електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Unicheck» текст наданих матеріалів дисертації Літвинової А.М. визнано оригінальним.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота є авторською роботою дисертантки Літвинової А.М. Здобувачкою особисто проведено підбір пацієнтів, вивчені особливості їхнього клінічного стану, забезпечено проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження, сформовані групи спостереження, створені бази даних для статистичної обробки отриманих даних, проведені обчислення та розрахунки, аналіз та узагальнення результатів дослідження. Особисто Літвиною А.М. написані та оформлені, доповнені рисунками і таблицями усі розділи дисертаційної роботи; на підставі отриманих результатів разом із науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації

Отже, аналіз представленої дисертаційної роботи виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи немає. Проте виявлені деякі зауваження:

1. Розділ «Матеріали та методи» занадто об'ємний та дещо переобтяжений інформацією. Не слід описувати загальноприйняті методики так широко.

2. Зустрічаються поодинокі та стилістичні неточності та стилістичні помилки.

Але дані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної значущості.

Після аналізу дисертаційної роботи хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви поясните вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на ускладнення перебігу остеоартриту?
2. У деяких дослідженнях відмічається саме підвищення концентрації остеопротегерину в плазмі крові при мінеральній щільності кісткової тканини нижче очікуваного діапазону для віку. У Вашій роботі виявлені протилежні дані. Чим Ви це можете пояснити?
3. Чи були Вами виявлені клінічні особливості в групі пацієнтів з низькою кістковою масою? Якщо «так», які саме?

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Літвинової Анастасії Михайлівни на тему: «Клініко - патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння» відповідає паспорту спеціальності 222 – «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Висновок. Дисертаційна робота Літвинової Анастасії Михайлівни на тему: «Клініко-патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння», яка була виконана під керівництвом професора

Пасієшліві Людмили Михайлівни, подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»), є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має істотне значення для внутрішньої медицини. Враховуючи актуальність теми, обсяг та об'єктивність дослідження, наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів, широке їх впровадження в практику, дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Літвинової Анастасії Михайлівни повністю відповідає п. 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 Кабінетом Міністрів України від 12.01.2022 р. №44, та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її здобувачка Літвинова Анастасія Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»).

Офіційний опонент:

завідувач кафедри терапевтичних дисциплін
Чорноморського національного університету
імені Петра Могили МОН України
доктор медичних наук, професор

М. Ю. ЗАК

*Підпис М. Ю. Зака
начальника відділу*

*засвідоковано
Літвинова Анастасія Михайлівна*



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 22:10:46 31.05.2023

Назва файлу з підписом: Відгук_Зак М.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 1.6 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Зак М.pdf
Розмір файлу без підпису: 1.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЗАК МАКСИМ ЮРІЙОВИЧ
П.І.Б.: ЗАК МАКСИМ ЮРІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2617600275
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 22:10:45
31.05.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000B6EA07012F442B04
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований