

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Гуменюк Оксани Віталіївни «Циркадіанні ритми продукції мелатоніну і галектину-3 у хворих на остеоартроз: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування», що подана до захисту у спеціалізовану вчену раду ради Д 26.616.01 у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю ревматологія - 14.01.12.

Актуальність обраної теми

Дисертація Гуменюк О.В. присвячена актуальній проблемі ревматології – підвищенню ефективності та персоніфікації діагностичних та лікувальних заходів у хворих на остеоартроз (ОА). ОА належить до найбільш поширених хронічних захворювань суглобів, які суттєво погіршують фізичні та психічні аспекти здоров'я населення, а їх лікування вимагає значних витрат. Поширеність симптоматичного ОА колінних суглобів в загальній популяції становить біля 24%. У європейській популяції на гонартроз хворіє понад 70 мільйонів осіб, а витрати на лікування перевищують 2 мільярди євро. За даними офіційної статистики МОЗ України у 2014 році поширеність ОА сягала 3140 на 10 тис населення, захворюваність – 460 на 100 тис населення. В Україні щорічно з приводу ОА виконується біля 4,5-5 тис. оперативних втручань.

ОА належить до мультифакторних захворювань із остаточно нез'ясованим патогенезом. Сучасні досягнення експериментальної ревматології свідчать, що дистрофічно-деструктивні зміни в суглобах асоціюються не лише з дисбалансом продукції катаболічних та анаболічних медіаторів в суглобовому хрящі, а й з дисрегуляцією роботи біологічного годинника. Встановлення нових патогенетичних механізмів розвитку ОА, на основі яких можуть бути розроблені нові підходи до корекції дистрофічних та імунозапальних змін в суглобах, є доцільним і вибір напряму дисертаційного дослідження Гуменюк О.В. беззаперечно є актуальним.

Автором обрано за мету удосконалення діагностики та лікування ОА колінних суглобів на основі встановлення особливостей циркадіанних ритмів

продукції мелатоніну та галектину-3, їх асоціації з клініко-лабораторними маркерами перебігу захворювання, якістю життя та ефективністю фармакотерапії. Для реалізації поставленої мети автором було сформульовано та вирішено 5 наукових завдань, кожне з яких сформульовано чітко та логічно. Мета та завдання роботи повністю узгоджуються із темою дисертації автора.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження є самостійним фрагментом планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань», № держреєстрації 0115U001282. Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність, повнота викладення в опублікованих працях

Автор використав в роботі широкий спектр методичних підходів із залученням загально-клінічних досліджень, сучасних валідних методів оцінки клінічної тяжкості ОА (індекси WOMAC, KOOS, HOOS), показників якості життя, сну та психоемоційного стану (SF-36, HAQ, шкала Epworth та інші), лабораторних методів (визначення рівнів 6-сульфатоксимелатоніну, галектину-3, інтерлейкіну-1 β , COMP), які дозволили вирішити поставлені завдання і досягти мети наукового дослідження.

У дослідженні взяли участь 141 хворий на ОА колінних суглобів (76,6% жінки), які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2011-2015 р.р.). Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 р. та рекомендацій EULAR 2010 р. Клініко-лабораторні дослідження виконані в сертифікованих лабораторіях НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ ім. М.І. Пирогова, на сучасному обладнанні відповідно до засад GLP та GCP. Отримані результати підлягали адекватній статистичній обробці, що дозволило зробити цілком обґрунтовані висновки. Дослідження відповідало основним біоетичним нормам Гельсінської декларації

(1989 р.) та іншим міжнародним та вітчизняним положенням з медичної етики, що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 5.05.2011 р., протокол № 1 від 31.01.2018 р.).

Дисертаційне дослідження є самостійною науковою працею, про що свідчить особистий внесок автора в її виконання. Матеріали дисертації викладені у 10 наукових працях, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз, 4 тези – у збірниках, матеріалах з'їздів та конференцій.

Наукова новизна дисертаційної роботи

Робота характеризується беззаперечною новизною. Зокрема, автором вперше проведено комплексне дослідження циркадіанної продукції мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА колінних суглобів, оцінений зв'язок з циркадіанною продукцією маркерів деструктивно-дистрофічних та запальних змін в суглобах – інтерлейкіну-1 β та COMP, встановлені клінічні особливості хворих з порушеннями продукції мелатоніну та галектину-3.

Автором вперше доведено, що у хворих на ОА пригнічується секреція мелатоніну і знижується нічна та середньодобова екскреція 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) з сечею. Пригнічення продукції мелатоніну у хворих на ОА асоціюється з віком, тривалістю захворювання, супроводжується порушеннями сну, психоемоційними розладами, зниженням якості життя та погіршенням клінічної симптоматики (за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, NAQ). У хворих на ОА істотно зростає рівень галектину-3 в сироватці крові (без циркадіанного характеру), що асоціюється із порушенням секреції мелатоніну та підвищенням клінічної важкості захворювання. Вперше встановлено, що серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT частіше (в 1,7 рази) виявляються нереспондери стандартної фармакотерапії ОА за критеріями WOMAC20 порівняно з хворими зі збереженою екскрецією 6-SMT.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

На основі дисертаційного дослідження Гуменюк О.В. уточнено клініко-патогенетичну роль мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА і обґрунтовано значення цих показників як предикторів резистентності до стандартної

фармакотерапії ОА. Уточнені покази до призначення мелатоніну хворим на ОА та окреслені нові критерії контролю ефективності лікування.

Результати дослідження впроваджено в лікувальну практику ревматологічного відділення НДІ реабілітації інвалідів (науково-навчально-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ревматологічних відділень обласних лікарень Вінниці, Хмельницького, Житомира, ТОВ «Ревмоцентр» м. Київ, а також в навчальний процес кафедр внутрішньої медицини медичних вузів України.

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на 4 наукових форумах 2014-2018 р.р., у тому числі представлено 2 стендові доповіді на конгресі Британської асоціації ревматологів (Ліверпуль, 2014 р.), стендова доповідь на конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018 р.).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Оформлення та структура дисертації відповідають чинним вимогам до кандидатських дисертацій. Дисертація викладена українською мовою на 222 сторінках друкованого тексту. Представлена дисертація побудована за традиційною схемою і містить усі необхідні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список цитованої літератури (329 найменувань, з яких 277 латиницею). Дисертація ілюстрована 58 таблицями та 12 рисунками.

Робота відповідає шифру спеціальності 14.01.12 - ревматологія .

Вступ містить всі необхідні складові. В ньому автор аргументовано і послідовно висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Цілком зрозуміло та лаконічно окреслений предмет та об'єкт дослідження, визначено наукову новизну та практичну значимість, охарактеризовано зв'язок роботи з науковими планами та темами Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також зазначено особистий внесок здобувача, форми оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій.

Огляд літератури «Сучасні аспекти патогенезу та лікування остеоартрозу: зв'язок з циркадіанними ритмами та мелатоніном» складається з 4 підрозділів, які висвітлюють сучасні епідеміологічні та клініко-патогенетичні аспекти остеоартрозу з точки зору хронобіології; детально аналізують біологічну роль та фармакотерапевтичне застосування мелатоніну, а також його участь в патогенезі та лікуванні різних ревматологічних захворювань; окреслюють сучасні погляди на фармакотерапію ОА. Розділ містить достатню кількість посилань на вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, логічно та аргументовано обґрунтовує доцільність подальших досліджень.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження. Клінічна характеристика хворих» складається з 4 підрозділів, які висвітлюють дизайн всіх етапів дослідження, критерії рандомізації та клінічну характеристику хворих з посиланням на нормативні документи МОЗ України (клінічні протоколи, адаптовані клінічні настанови), засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законам України. В розділі детально описані клініко-лабораторні методи дослідження, методи лікування хворих та методи статистичного аналізу матеріалу. Методи дослідження, використані в роботі, дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити її завдання та досягти поставленої мети.

Розділи 3, 4, 5, 6 присвячені власним дослідженням.

Розділ 3 «Циркадіанні ритми продукції мелатоніну, галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матриксного протеїну у хворих на остеоартроз» складається з 4 підрозділів, ілюстрований 27 таблицями. За результатами розділу автором вперше встановлено, що у хворих на ОА реєструються циркадіанні коливання екскреції 6-SMT з сечею, рівнів ІЛ-1 β та COMP в сироватці крові, натомість сироватковий рівень галектину-3 не виявляє циркадіанного характеру. Порівняно із практично здоровими особами, у хворих на ОА виявлялась нижча екскреція 6-SMT у нічний період, вищі рівні галектину-3, ІЛ-1 β та COMP у денний та нічний періоди. Автор засвідчує, що аберантні рівні 6-SMT та галектину-3 виявлялись у 60-70% хворих на ОА. В

розділі наведений детальний аналіз вікових та статевих особливостей циркадіанного профілю показників, висвітлений їх зв'язок з тривалістю та рентгенологічною стадією ОА, наявністю синовііту.

Розділ 4 «Клінічні особливості хворих на остеоартроз з аберантними рівнями 6-сульфатоксимелатоніну та галектину-3» складається з 2 підрозділів, ілюстрований 16 таблицями, 7 рисунками. В розділі розглядаються клінічні особливості та показники якості життя хворих на ОА з нормальними та аберантними рівнями екскреції 6-SMT та галектину-3. Автором вперше засвідчено, що у хворих на ОА зниження рівня екскреції 6-SMT та підвищення рівня галектину-3 супроводжуються підвищенням клінічної важкості захворювання та погіршенням показників якості життя. Зокрема, у хворих з низьким рівнем екскреції 6-SMT ($<13,7$ нг/мг креатиніну) індекси Лекена та WOMAC є вищими, індекси KOOS та HOOS, відповідно, нижчими (в 1,2-1,3 рази), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну). У хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT значно зростають шанси виникнення інсомнії (ВШ 7,8) та депресивних розладів (ВШ 2,57).

Підвищення рівня галектину-3 у хворих на ОА супроводжувалось значним погіршенням клінічних симптомів (за WOMAC, KOOS, HOOS, HAQ) та фізичної складової якості життя за SF-36, але практично не впливало на показники якості сну та тривожності. Автором засвідчено, що у хворих з аберантними рівнями галектину-3 істотно зростали шанси підвищення клінічної тяжкості ОА до WOMAC > 50 балів (ВШ 5,76) із значним посиленням больового синдрому (ВШ 8,47).

Розділ 5 «Ефективність різних схем фармакотерапії у хворих на остеоартроз; предиктори резистентності до лікування» складається з 2 підрозділів, ілюстрований 8 таблицями та 5 рисунками. В розділі наведені результати порівняльного аналізу ефективності 12-тижневої стандартної фармакотерапії ОА у хворих з нормальними та аберантними показниками екскреції 6-SMT, а також досліджена ефективність модифікованої терапії (із включенням препарату мелатоніну) у хворих з порушеною екскрецією 6-SMT.

Автором вперше доведено, що у хворих на ОА предикторами недостатньої клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію є високі рівні галектину-3 в сироватці крові та низькі рівні екскреції 6-SMT. У пацієнтів зі зниженою екскрецією 6-SMT включення до схеми лікування препарату мелатоніну втричі підвищувало шанси досягнення WOMAC20 через 12 тижнів.

Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження містить підсумок одержаних результатів, які автор співставляє з даними літератури, детально обговорює виявлені закономірності і логічно підводить до висновків.

Наведені на завершення роботи **висновки** відповідають меті та завданням дослідження, впливають із наявного матеріалу і є об'єктивними. **Практичні рекомендації** чітко сформульовані і можуть бути використані в клінічній роботі.

У **списку цитованої літератури** превалюють посилання на сучасні наукові дані у галуззі клінічної та експериментальної ревматології за останніх 5 років, наведені публікації автора за темою дисертації. У додатках міститься бібліографічний опис друкованих робіт Гуменюк О.В. та акти впровадження результатів дослідження.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат відповідає за змістом матеріалу дисертації, лаконічно та інформативно відображає результати досліджень, оформлений згідно діючих вимог ДАК МОН України. Анотація до дисертації оформлена українською та англійською мовами, відповідає за змістом дисертації та автореферату.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Зауважень принципового характеру до роботи немає, але у текстовій частині роботи зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки, таблиці перевантажені цифровим матеріалом.

В якості дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на **наступні питання:**

1. Для оцінки ефективності лікування хворих на ОА у дослідженні був застосований критерій WOMAC20. Як Ви визначали даний показник? Чи існують інші аналогічні критерії оцінки ефективності лікування хворих на ОА?

2. У якій мірі виявлені Вами закономірності щодо зв'язку мелатоніну з перебігом захворювання та ефективністю лікування у хворих на гонартроз можуть бути екстрапольовані на хворих з іншими видами ОА?

Викладені зауваження та запитання не носять принципового характеру, не знижують позитивної оцінки дисертації, розроблених автором наукових положень, висновків та одержаних результатів.

ВИСНОВОК

Дисертація Гуменюк Оксани Віталіївни «Циркадіанні ритми продукції мелатоніну і галектину-3 у хворих на остеоартроз: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування» є самостійним закінченим дослідженням, в якому обґрунтовані наукові положення, що в сукупності вирішують актуальне завдання ревматології – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ОА на основі встановлення особливостей циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3 та їх зв'язку з перебігом захворювання. Дисертація відповідає вимогам порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року щодо здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю ревматологія - 14.01.12.

Офіційний опонент:

Провідний науковий співробітник

відділу некоронарних хвороб серця та ревматології

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»

НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Проценко Г. О.

