

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Орлової І. В. за темою:

**“ДИСАДИПОКІНЕМІЯ ТА РІВНІ TLR 4 ТИПУ У ХВОРИХ НА
ПОДАГРУ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА
ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ”,**

подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Подагра – системне запальне захворювання з переважним ураженням опорно-рухової системи, що розвивається у осіб з гіперурикемією. Подагра являє собою велику соціальну та економічну проблему, призводить до зниження та втрати працездатності і погіршення якості життя. Окрім того, подагру відносять до захворювань з високим рівнем коморбідності, а тісна асоціація подагри з серцево-судинними захворюваннями часто є причиною летальності у даної когорти пацієнтів.

Кількість хворих на подагру неухильно зростає як в Україні, так і у світовій популяції, але причини цього досі не з'ясовані. Не відомо також чому захворювання розвивається лише у частини осіб з гіперурикемією. Це визначає актуальність пошуку патогенетичних механізмів розвитку подагричного запалення для вирішення подальшої діагностичної та лікувальної тактики.

В останні роки науковці почали активно вивчати фактори, що впливають на формування подагричного артриту та прогресування захворювання. В цьому аспекті значний інтерес представляє взаємодія адипокінів та Тол-подібних рецепторів (TLR 4). Однак, питання щодо визначення впливу дисбалансу адипокінів у хворих на подагру залишається відкритим, що робить актуальною проблему визначення такого впливу на перебіг захворювання,

пуриновий обмін, активність захворювання, рівень TLR 4 та ефективність лікування. З'ясування клініко-патогенетичної ролі адипокінів та TLR 4 у розвитку та прогресуванні подагри може стати основою для розробки прогностичних моделей перебігу, нових підходів до лікування та профілактики захворювання.

Саме тому дисертаційне дослідження Орлової І.В. є своєчасним, актуальним та відповідає запитам сучасної медицини.

Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до плану НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань" (державний реєстраційний номер - 0115U001282).

Ступінь обґрунтованості, основних наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації, їх достовірність і новизна

Достовірність викладених у дисертації положень та висновків обумовлена достатньою кількістю обстежених пацієнтів, високим методичним рівнем дослідження, а також детальним аналізом результатів. Основні висновки роботи зроблені на підставі клінічного обстеження достатньої кількості пацієнтів (151 хворий на подагру та 31 особа контрольної групи), які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні ВОКЛ ім. М.І. Пирогова. В роботі використано сучасні клінічні, біохімічні, імуноферментні та статистичні методи дослідження.

Отримані дисертантом дані детально проаналізовані та співставлені з даними літератури, тому є достатні підстави вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належною мірою обґрунтовані і достовірні.

Новизна наукових положень, сформульованих у дисертації,

їх практичне значення

Проаналізовано показники адипокінового профілю у хворих на подагру залежно від клінічних та лабораторних особливостей перебігу захворювання. Вперше вивчено TLR-статус у хворих на подагру. Оцінено наявність зв'язку TLR 4 з демографічними, клінічними та лабораторними показниками.

Показано, що дисадипокіемія та вміст TLR 4 є незалежними предикторами підвищення активності захворювання за комплексним індексом активності GAS, погіршення функціонального стану та якості життя. Оцінено якість життя у хворих на подагру залежно від клінічних особливостей, маркерів дисадипокіемії та рівня TLR 4. Запропоновано критерії ефективності терапії та встановлено предиктори резистентності до лікування.

Практична цінність полягає у застосуванні україномовної версії специфічного опитувальника для оцінки впливу подагри на різні аспекти життя пацієнта - Gout Impact Scale. Для оцінки ефективності лікування у хворих на подагру запропоновано використовувати Gout Responder Criteria GRC20 (20 % зниження кількості уражених суглобів, 20 % зниження кількості загострень подагричного артриту за останній рік та 20 % зниження сироваткового рівня сечової кислоти). Обґрунтована доцільність визначення маркерів дисадипокіемії.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено як у навчальний процес, так і у клінічну практику.

Структура і зміст дисертації, дотриманість чинних вимог щодо оформлення

Дисертація побудована традиційно, складається із анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертацію викладено українською мовою

на 200 сторінках тексту, ілюстровано 37 таблицями та 40 рисунками; бібліографічний перелік містить 202 джерела літератури.

У вступі розкривається актуальність теми представленої роботи та обґрунтовується її важливість для практичної медицини. Відповідно до цього автор формулює мету та завдання дослідження.

Перший розділ присвячено огляду літератури, він містить чотири підрозділи, які відповідають поставленій меті та логічно пов'язані між собою. Автор аналізує поширеність захворювання, сучасні підходи до лікування, літературні дані щодо патогенетичного впливу адипокінів та TLR у розвитку запалення. На основі проведеного аналізу дисертант визначає недостатньо вивчені аспекти проблеми, які формулюють мету та завдання даного дослідження.

У другому розділі описана детальна характеристика хворих, методи, що використовуються у роботі, а також наводяться схеми лікування. У цьому розділі автор описує також процедуру перекладу та валідизації опитувальника Gout Impact Scale.

У третьому розділі подано матеріал щодо маркерів дисадипокінемії у хворих на подагру залежно від клініко-демографічних та лабораторних характеристик. Вивчено частоту дисадипокінемії у хворих на подагру, оцінено її вплив на перебіг захворювання, показники пуринового обміну та активність захворювання. Показано, що наростання порушень адипокінового обміну асоціюється з більшою кількістю загострень подагричного артрити, більшою кількістю залучених в патологічний процес суглобів, інтенсивністю больового синдрому. За допомогою регресійного аналізу виявлено предиктори підвищення активності патологічного процесу у хворих на подагру.

Четвертий розділ присвячено дослідженню рівнів TLR 4 у хворих на подагру, оцінено наявність зв'язку вмісту TLR 4 з клінічними та лабораторними характеристиками, дисадипокінемією. Встановлено, що у хворих на подагру відмічаються достовірно вищі рівні TLR 4 у порівнянні з контрольною групою. Зростання вмісту TLR 4 у хворих на подагру корелює з

тривалістю захворювання, кількістю уражених суглобів, виразністю больового синдрому та рівнем сечової кислоти сироватки. Також показано, що поглиблення ознак дисадипокінемії асоціюється зі збільшенням рівня TLR 4.

У п'ятому розділі оцінено якість життя хворих на подагру, а також продемонстровано негативний вплив на якість життя дисбалансу адипокінів.

Шостий розділ присвячено результатам оцінки ефективності уратзнижувальної терапії. Дисертант детально проаналізувала динаміку змін суглобів, інтенсивності болю, рівня сечової кислоти сироватки крові, активності захворювання та показників якості життя через 24 та 52 тижні лікування. Також у цьому розділі автор пропонує використовувати критерії GRC20 для оцінки ефективності лікування хворих на подагру та визначає маркери, що можуть впливати на ефективність терапії.

Аналіз та узагальнення отриманих даних проведено в дискусійному стилі, всебічно, з виділенням ключових положень щодо впровадження в клінічну практику, зроблено висновки й надано практичні рекомендації.

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні із використанням адекватних методів дослідження. Об'єктивність результатів, обсяг проведених досліджень, а також застосування сьогочасних прийомів статистичного аналізу, дозволили автору отримати результати, які мають науково-практичну новизну, сформулювати висновки, які цілком відображають обсяг виконаної роботи та логічно випливають із отриманих результатів власних спостережень.

Зміст автореферату повністю відповідає змісту дисертаційної роботи, а його оформлення – існуючим вимогам.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях України, а також 2 статті в іноземних наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз. Матеріали дисертації обговорені на багатьох всеукраїнських та міжнародних

наукових конференціях. Автореферат відповідає змісту дисертації та у повній мірі відображає її суть.

Зауваження та запитання

В цілому при ознайомленні з роботою і проведенні її аналізу складається позитивне враження. Дисертація є добре оформленою, достатньо ілюстрована, легко читається. Загалом можна дати високу оцінку рецензованій роботі.

Додатково хотілося б почути відповіді на наступні запитання, які виникли у процесі ознайомлення з роботою:

1. Яка, на Вашу думку, патогенетична роль TLR 4 типу у розвитку кристал-індукованого запалення?
2. Вами встановлено явище дисадипокінемії у хворих на подагру, а чи прослідковувався зв'язок дисадипокінемії з гіперурикемією?
3. Запропоновані критерії оцінки ефективності лікування GRC20 є принципово новими та можуть використовуватися як в повсякденній лікарській практиці, так і з науковою метою. Як ви довели їх валідність?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Орлової Інни Вікторівни, “Дисадипокінемія та рівні TLR 4 типу у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування” подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія, виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Станіславчука Миколи Адамовича є самостійною, завершеною, науково-дослідною роботою, яка містить нові науково обґрунтовані дані. В роботі вирішене актуальне завдання ревматології - вдосконалення діагностики та лікування хворих на подагру, базуючись на аналізі рівнів лептину, адипонектину і TLR 4.

Таким чином, дана дисертаційна робота Орлової І.В. за актуальністю, науковою новизною, науково-методичним рівнем, обсягом та практичним значенням повністю відповідає вимогам "Порядок присудження наукових ступенів" затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.12 – ревматологія.

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник відділу
некоронарних хвороб серця та ревматології

ДУ «ННЦ Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України»

д.мед.н., професор



О.П.Борткевич

