

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Козлюк Аліни Сергіївни
**«Обґрунтування застосування системної ензимотерапії у хворих з
 метаболічним синдромом у поєднанні з остеоартрозом»**, яка подана до
 офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
 за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність дисертаційної роботи Атеросклероз є хворобою артерій, яка пов'язана з порушенням обміну ліпідів, білків та супроводжується накопиченням холестерину та деяких фракцій ліпопротеїнів в інтимі судин. Варто зазначити, що більшість хвороб, які асоціюються з високою летальністю та втратою працездатності, мають атеросклеротичну природу. Зокрема відомими є дані про значну поширеність ішемічної хвороби серця, інсультів, а також пов'язану з ними смертність.

В наш час визначено основні механізми атерогенезу, проте і до сьогодні не вдається ефективно контролювати цей процес за допомогою медичних препаратів. В основі цього лежить брак розуміння причин, механізмів прогресування та недостатня увага до факторів впливу пов'язаних з супутньою патологією.

В наукових колах широко обговорюється значення метаболічного синдрому, як поєднання найважливіших кардіоваскулярних факторів ризику, що значно збільшують ризик атеросклеротичного враження судин. Одним із дискусійних питань, які до сьогодні не мають чіткої відповіді, є роль запальних медіаторів в зростанні вираженості компонентів метаболічного синдрому та їх здатність впливати на розвиток атеросклерозу. Таким чином, вив поглиблене вивчення нових механізмів атерогенезу робить можливим розробку більш ефективних підходів до його терапії, з пригніченням тих ланок патологічного процесу, які не блокуються при класичному лікуванні.

Ці актуальні і недостатньо вивчені проблеми висвітлюються в дисертаційній роботі Козлюк Аліни Сергіївни, метою якої було визначення можливості прогресування компонентів метаболічного синдрому і його атерогенної дії, шляхом пригнічення активності запального процесу препаратом системної ензимної терапії.

Наукова новизна В дисертаційній роботі проведено аналіз взаємозв'язків між системним запаленням та наявністю і вираженістю

компонентів метаболічного синдрому в експерименті на кролях та у хворих з коморбідною патологією – поєднанням метаболічного синдрому та остеоартрозу.

На основі комплексних порівняльних досліджень і використання кореляційного аналізу було поглиблено уявлення про деякі ланки патогенезу процесів атерогенного спрямування у цієї категорії хворих. Визначено ефективність застосування системної ензимотерапії на прозапальний статус, комплекс обмінних порушень та морфо-функціональний стан периферичних артерій, як в при лікуванні лише системною ензимотерапією, так і при її застосуванні зі статинами.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в розробці принципу оцінки стану хворих з поєднанням метаболічного синдрому та остеоартрозу, з комплексним підходом до фізикального обстеження, оцінки біохімічних показників та даних ультразвукового стану периферичних артерій.

Запропоновано метод лікування хворих з поєднанням метаболічного синдрому та остеоартрозу із застосуванням системної ензимної терапії та підтверджено його ефективність для зниженні вираженості запального компоненту, лікуванні метаболічних порушень та корекції механізмів регуляції периферичних артерій.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів не викликає сумніву завдяки правильному плануванню експериментальної та клінічної частини дослідження, наявності двох контрольних груп та групи здорових осіб, якісному відбору хворих та достатній їх кількості, використанню сучасних методів досліджень. Дисертація виконана на високому науковому та методичному рівні.

В експериментальну модель компонентів метаболічного синдрому увійшли 50 кролів, яким застосовували діету насичену ліпідами. Згідно режиму прийому системної ензимної терапії було виділено групу профілактики (10 кролів) та лікування (10 кролів). Решту тварин склали групу контролю.

В дослідженні приймали участь 109 пацієнтів із поєднанням метаболічного синдрому та остеоартрозу. В дослідження не входили хворі з супутніми захворюваннями, які б могли вплинути на клінічну симптоматику

та лабораторні параметри (з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, як потребує медикаментозного лікування, клапанною патологією, іншими запальними процесами будь-якої етіології та локалізації), а також хворі, які тривало вживали протизапальні препарати, імуносупресивну та імуномодуючу терапію.

Проведено детальний збір скарг та анамнезу захворювання, визначення показників активності запалення, вільнорадикальних процесів, вуглеводного та ліпідного обмінів, атерогенної навантаженості плазми крові, а також ультразвукове обстеження периферичних артерій з кольоровим доплером. Варто відзначити, що в роботі виконано динамічне спостереження – хворі обстежені тричі: на початку дослідження, через 3 та 6 місяців лікування. Статистичний аналіз результатів виконаний ретельним чином. Використано статистичну програму “Statistica 6.0”. Результати отримані в дисертації є достовірними, що забезпечувалось оцінкою вірогідності відмінностей середніх показників в порівнюваних групах та кореляційних взаємозв’язків між показниками на основі t-критерію Стьюдента. Для виявлення та оцінки взаємозв’язків між показниками використовувався кореляційний аналіз.

Структура і обсяг роботи В дисертаційній роботі інформація представлена структуровано, відповідно загальноприйнятих вимог. Дисертація викладена на 184 сторінках машинописного тексту. Робота містить основні розділи та складається з вступу (7 стор.), літературного огляду (29 стор.), розділу з описом матеріалів і методів дослідження (20 стор.), чотирьох розділів результатів власних досліджень (89 стор.), аналізу та узагальнення результатів дослідження (19 стор.), висновків (3 стор.), практичних рекомендацій та переліку використаних літературних джерел (181 літературних найменування, з них 29 – кирилицею, 152 – латиницею).

Характеристика змісту окремих розділів дисертації У вступній частині обґрунтовано актуальність досліджуваної теми, чітко сформульовано мету і завдання дослідження, наукову новизну, описано теоретичну та практичну значимість отриманих результатів, вказаний зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначений особистий внесок дисертантки, представлена інформація про апробацію результатів дослідження на конференціях та конгресах, а також на апробаційній раді.

В першому розділі дисертаційної роботи проведено огляд літературних даних вітчизняних і зарубіжних джерел, з детальним аналізом

епідеміологічних, клінічних та експериментальних даних. Висвітлено провідні в наукових колах думки з приводу етіології, патогенезу та лікування метаболічного синдрому. В протигагу їм представлені альтернативні бачення проблеми, які справедливо ставлять під сумнів існуючі положення. Розглянуто основні відомі механізми розвитку атеросклерозу артерій з акцентом на значення в його розвитку метаболічного синдрому та запальних процесів.

Багато уваги автор приділяє визначенню поняття коморбідності, основним механізмів прогресування поєднаних патологій. Висвітлено недосконалість сучасних схем лікування, зокрема, при поєднанні серцево-судинних хвороб з запальними враженнями опорно-рухового апарату та можливим новим терапевтичним підходам.

Проведений аналіз наукових даних демонструє обізнаність автора з новітньою літературою та глибоке розуміння проблеми. Серед опрацьованої літератури переважають сучасні монографічні видання, оригінальні вітчизняні та зарубіжні статті, разом з тим, в достатній мірі представлені роботи, що стали класичними.

Автор демонструє всеохоплюючий підхід в розгляді проблеми, при цьому виділяє основні недостатньо вивчені питання, які знаходять своє відображення в меті та завданнях дисертаційної роботи.

В другому розділі описано модель компонентів метаболічного синдрому на кролях. Обґрунтовано режим спостереження, обстеження та запропоновані схеми лікування, які мають найбільш можливу відповідність до таких у людей.

Клінічна частина дисертаційної роботи виконувалась із залученням достатньої кількості досліджуваних хворих (109 хворих з коморбідним поєднанням метаболічного синдрому та остеоартрозу). Детально описано клінічну характеристику груп та критерії включення/невключення хворих у дослідження, що дозволило провести селективний відбір хворих у відповідності до мети та завдань дослідження. Запропоновані терапевтичні схеми доповнювали та не суперечили сучасним протоколам і рекомендаціям щодо лікування таких хворих.

Висвітлено методологію клінічного обстеження, наведено характеристику проведених лабораторного та інструментального

обстеження, які в достатній мірі дозволяли оцінювати стан досліджуваних хворих як первинно, так і в динамічному спостереженні.

Третій розділ присвячений опису розвитку та прогресуванню метаболічних порушень у кролів на тлі застосування у них дієти з підвищеним вмістом жирів. Результати приведені в розділі показують, що тривале аліментарне навантаження жирами поєднувалось у лабораторних тварин із розвитком інсулінорезистентності та змінами метаболізму, які відповідали відомим компонентам метаболічного синдрому у людей. Результати обстеження кролів у динамічному спостереженні на тлі лікування препаратом системної ензимотерапії в режимах профілактики та лікування, а також аналіз взаємозв'язків між виявленими порушеннями, дозволило зробити заключення про значення запалення у розвитку та прогресуванні патологічних змін метаболізму.

У четвертому розділі описано клінічні та біохімічні компоненти метаболічного синдрому, високоспецифічні зміни ліпопротеїнів в плазмі крові, а також їх асоціацію зі змінами морфології та функціональними порушеннями периферичних артерій на фоні поєднання з остеоартрозом. Проведені дослідження дозволили виявити в умовах коморбідної патології більш глибокі біохімічні порушення, вищу активність запального процесу, більш значні порушення регуляції тонуусу артерій та наявність взаємозв'язків між ними при порівнянні з контрольними групами ізолюваного метаболічного синдрому та ізолюваного остеоартрозу.

У п'ятому розділі увійшли дані динамічного спостереження за активністю запалення, порушеннями обміну вуглеводів, прогресуванням вираженості дисліпідемії та модифікації ліпопротеїнів в комплексному аналізі з ультразвуковими показниками морфо-функціонального стану периферичних артерій.

Основним науковим та практичним здобутком *шостого розділу*, в якому проведено порівняльний аналіз застосування системної ензимотерапії як в монотерапії, так і в комплексному лікуванні зі статинами, є розробка нових терапевтичних схем лікування коморбідного поєднання метаболічного синдрому та остеоартрозу з урахуванням запального компоненту. Підтверджено лікувальний вплив системної ензимотерапії на активність запального процесу, встановлено зниження вираженості гіперглікемії та дисліпідемії, які поєднувались зі зменшенням активності модифікації

ліпопротеїнів та частковим відновленням функціональних властивостей ендотелію. В результаті аналізу комплексного лікування зі статинами спостерігалось нормалізація показників ліпідного профілю крові та повне відновлення ендотеліальних механізмів регуляції плечової артерії.

Після викладення отриманих результатів дослідження проведено їх поетапний аналіз і узагальнення, у відповідності до мети і завдань дисертаційної роботи, виділено основні положення, які лягли в основу висновків і практичних рекомендацій. Аналіз проведених в дисертаційній роботі досліджень дозволив сформулювати чіткі висновки, які конкретизують найбільш значущі результати. Висновки і практичні рекомендації за результатами досліджень відповідають поставленим в роботі завданням і отриманим результатам. Практичні рекомендації ґрунтуються на запатентованому автором способі діагностики стану хворого на остеоартроз, та можуть бути використані в лікувально-діагностичному процесі.

Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць: 6 статей у наукових виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань України, 5 з яких зараховується як основна за темою дисертації (серед яких 2 статті в наукометричних виданнях), 1 патент України на винахід та 4 тез.

Результати досліджень, представлені в авторефераті, відповідають змісту дисертаційної роботи. Основні результати досліджень, що були отримані автором, доповідались та були обговорені на п'яти міжнародних та національних конгресах, наукових конференціях, у тому числі на конгресі Європейського співтовариства з артеріальної гіпертензії (Афіни, 2014р.)

Дискусійні питання Для більш повного висвітлення питання значущості запального процесу в коморбідному поєднанні з кардіоваскулярною патологією нам хотілося би вислухати думку дисертанта з приводу наступних питань:

1. Який механізм, на думку автора, лежав в основі розвитку системного запалення у кролів?

2. Через які основні механізми у хворих з поєднанням метаболічного синдрому та остеоартрозу, на думку автора відбуваються враження функціональних механізмів регуляції периферичних артерій?

3. Яким чином лікування із застосуванням системної ензимотерапії могло впливати на обмін глюкози та ліпідів?

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Зважаючи на актуальність та наукову новизну, а також на основі теоретичної та практичної значущості результатів проведених досліджень дисертаційна робота Козлюк Аліни Сергіївни на тему: «Обґрунтування застосування системної ензимотерапії у хворих з метаболічним синдромом у поєднанні з остеоартрозом» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент

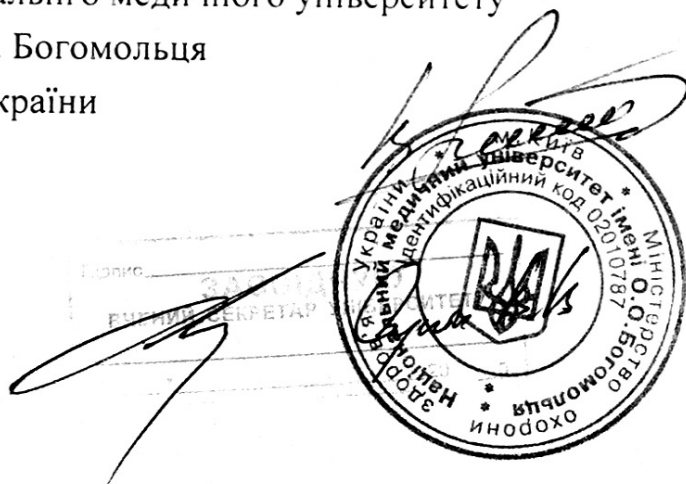
доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри внутрішньої медицини №4

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця

МОЗ України



В.Г. Лизогуб