

Отзыв

Официального оппонента на диссертационную работу Мазниоглова Алексея Витальевича на тему «ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность.

Гонартроз (ГА) является наиболее частым заболеванием суставов нижних конечностей. По частоте поражения суставов занимает второе место после коксартроза. Ведущее место в клинической картине занимают боль и нарушение суставной функции. В патогенезе гонартроза лежит комбинация воспалительных, дегенеративных и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, прогрессирование которых ухудшает качество жизни и становится причиной инвалидности.

В настоящее время, наряду с ростом частоты гонартроза, у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом (СД). Гипергликемия, свойственная СД второго типа (СД2), ведет к трансформации белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад иммуновоспалительных реакций.

Уточнение патогенеза ГА, сочетанного с СД2, оценка тяжести ГА и прогнозирование дегенеративно-воспалительных процессов в коленных суставах, в зависимости от нарушений отдельных видов обмена веществ и уровня цитокинов в крови, представляют собой важную и недостаточно разработанную в научном плане медико-социальную проблему, от решения которой, в частности, зависит совершенствование тактики оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, а также достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы Республиканского травматологического центра ДНР и является фрагментом темы «Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе». Диссертационная работа выполнена на высоком

методическом уровне с использованием комплекса современных патофизиологических, клинических, рентгенологических, биохимических, иммунологических и статистических методов исследования.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Диссертационная работа изложена на русском языке на 134 страницах машинописного текста, состоит из вступления, обзора литературы, материалов и методов исследований, глав описания результатов исследований, обобщения и анализа полученных результатов, выводов, списка использованных источников литературы, который содержит 206 наименований (122 кириллицей и 84 латиницей). Диссертация иллюстрирована 18 рисунками и 11 таблицами.

Введение написано в соответствии с требованиями ВАК ДНР. В нем освещается современное состояние проблемы, мотивируется актуальность темы, отражается связь диссертационной работы с научными программами РТЦ ДНР, формулируется цель и задачи исследования. Во введении рассматриваются исследовательские приемы, обосновывается научная новизна и практическая значимость работы, определяется личный вклад автора, приводятся сведения об апробации результатов и количественные данные об объеме и структуре публикаций по теме диссертации.

В обзоре литературы автор проанализировал достаточное количество источников литературы, посвященных избранной теме. На основании критического анализа литературных источников, автор определил недостаточно изученные аспекты научной медицинской задачи, которые были положены в основу цели и задач данного исследования. Задачи исследования конкретизируют действия для достижения цели диссертационной работы.

Данные собственных исследований представлены в 5 разделах. Диссертантом проведен глубокий анализ собственного клинического материала и изучение результатов обследования и лечения 397 больных. Все пациенты были распределены на 5 групп. В работе отражены результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA) и онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>).

Для построения прогностической модели использована технология многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных из программного пакета GLZ. Отбор оптимальных предикторов осуществляли по методу максимального правдоподобия. Эффективность последних, оценивалась интервальным методом на основе статистики Вальда (Wald), а общую адекватность модели – с использованием диаграммы операционной характеристики (ROC), по которой рассчитывали площадь под ROC-кривой – AUC, ее ошибку и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Кроме этого, для модели вычисляли коэффициент максимального правдоподобия (Log-Likelihood) и χ^2 .

Работа состояла из нескольких этапов исследования.

На первом этапе устанавливались особенности нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа. Наиболее тяжёлые нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене наблюдались у пациентов с ГА III степени тяжести и при сочетании ГА III степени с СД2. Было установлено, что с увеличением тяжести ГА увеличивался дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, наблюдался рост гликопротеинов, гаптоглобина, СРБ (белки острой фазы). Сопутствующий СД2 у больных ГА III степени тяжести повышал в крови уровень острофазовых белков.

На втором этапе исследования были выявлены особенности нарушения метаболизма соединительной и костной ткани у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа.

На третьем этапе исследования осуществлена оценка выраженности окислительного стресса у больных с разной степенью тяжести гонартроза, а также при сочетании тяжелого течения гонартроза с сахарным диабетом второго типа. Анализ полученных данных показал, что для оценки тяжести состояния обследованных пациентов первостепенное значение должна иметь активность фермента глутатион - пероксидазы.

Выраженный окислительный стресс у больных гонартрозом III степени и при его сочетании с СД2 указывал на необходимость включения в схемы лечения этих

больных препаратов антиоксидантного действия, особенно направленных на защиту глутатион - пероксидазного комплекса.

На четвёртом этапе исследования были выявлены особенности нарушений клеточного и гуморального иммунитета у больных при сочетании тяжелого течения ГА с СД2. При изучении показателей клеточного иммунитета было установлено, что у больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19+ не изменялось, а функциональная активность Т-лимфоцитов резко возрастала. Последняя превышала значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных снижались.

На пятом этапе исследования проведена разработка критериев прогностической оценки тяжести состояния больных гонартрозом. Результаты исследования показали, что на основании ряда клинических, рентгенологических и иммунологических показателей можно прогнозировать вероятность возникновения гонартроза и тяжесть состояния больных. Автором разработан метод балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза, на основании которого может быть усовершенствована диагностика его стадий. Получен ряд регрессионных уравнений, в том числе с множеством переменных, отражающих значения балльной оценки клинико-рентгенологических признаков гонартроза.

На шестом этапе исследования осуществлена разработка метода прогнозирования возникновения и тяжести гонартроза на основе биохимических показателей.

На всех этапах исследования был проведен анализ биохимических показателей, характеризующих состояние разных видов обмена, состояние соединительной ткани (костной и хрящевой), а также уровень цитокинов в сыворотке крови. В результате такого анализа и дальнейшего построения прогностических формул были получены регрессионные уравнения, содержавшие шесть аргументов с максимальным значением коэффициентов корреляции этих показателей и минимальной величиной коэффициентов взаимной корреляции.

Экспертная оценка использованных иммунологических показателей в предложенных прогностических формулах выявила 80% точность диагностирования у больных гонартроза и 100% точность исключения гонартроза в группе практически здоровых людей.

В целом, полученные результаты свидетельствуют, что морфофункциональное состояние коленных суставов в динамике гонартроза изменяется и, по мере прогрессирования болезни, в крови появляются

биологически активные и сигнальные молекулы, которые характеризуют функциональный дефицит и степень разрушения суставов. Эти данные согласуются с литературными данными.

На заключительных этапах исследования автор изучил влияние Глутоксима на показатели углеводного обмена, клеточного и гуморального иммунитета, а также на все остальные метаболические процессы у больных гонартрозом III степени тяжести и сахарным диабетом второго типа.

Выбор Глутоксима для иммунологической коррекции ГА III степени и СД2 был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием. Была предложена схема лечения данной категории больных вышеупомянутым препаратом. Доказано благоприятное влияние Глутоксима на метаболизм данной категории пациентов.

Выводы диссертации, приведенные в количестве 10, целиком отражают полученные результаты, достоверны, поскольку базируются на большом фактическом материале, обработаны с помощью адекватных статистических методов.

Новизна исследования и полученных результатов.

Проведенные исследования освещают в патогенезе ГА, СД2, ГА в сочетании с СД2 новые стороны нарушений метаболизма углеводов, жиров, белков, соединительной и костной ткани, развивающегося окислительного стресса, а также нарушений на уровне звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа. Показано, что наиболее тяжелые нарушения в разных видах обмена и иммунной системе наблюдаются у пациентов с ГА III степени тяжести и сахарным диабетом второго типа. Они служат основанием для назначения этим пациентам иммуномодулирующей терапии. Разработанные биохимические и иммунологические критерии тяжести ГА существенно дополняют и улучшают диагностику морфофункциональных нарушений коленных суставов и могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

Уточнена иммунологическая и метаболическая активность иммуномодулятора Глутоксима у больных ГА III степени и СД2. Подтверждено, что в его иммунологическом механизме действия лежит активация Т-лимфоцитов и макрофагов, снижение числа В-лимфоцитов, угнетение продукции аутоантител и цитокинов. Эти эффекты снижают выраженность воспалительных процессов в организме, в том числе в тканях поджелудочной железы и коленных суставов, и величину гипергликемии. Показано, что Глутоксим устраняет дисбаланс белковых фракций, снижает концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, С-

реактивного белка, хондроитинсульфатов и β -CrossLaps. Глутоксим способствует нормализации показателей липидограммы. Впервые выявлен у препарата выраженный антиоксидантный эффект, заключающийся в снижении нарушений перекисного окисления липидов (ПОЛ) и в устранении дисбаланса между показателями ПОЛ и антиоксидантной системой (АОС).

Теоретическое и практическое значение полученных результатов.

В работе уточнён патогенез ГА, в частности, показано, что гипергликемия, характерная для СД2, ее некомпенсированный характер, усугубляет воспалительный процесс в суставах. При этом, в сыворотке крови, увеличивается дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, растет концентрация белков острой фазы – гликопротеидов, гаптоглобина, СРБ, увеличивается количество продуктов распада хрящевой и костной ткани – хондроитинсульфатов и β -CrossLaps. Ведущим звеном патогенеза ГА III степени тяжести и СД2 является гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на морфофункциональное состояние коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Все изученные биохимические и иммунологические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Приведенные показатели могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии. Для практики имеют значение, разработанные критерии тяжести ГА и состояния больных, которые существенно дополняют и улучшают диагностику морфофункциональных нарушений в коленных суставах. Результаты оценки эффективности Глутоксима у больных ГА III степени тяжести и СД2 дают возможность использовать этот препарат в комплексной терапии больных.

Публикации.

По материалам выполненных исследований по теме диссертации опубликовано 9 статей в научных профессиональных изданиях, рекомендованных ВАК ДНР и в 3 других изданиях, опубликованы 3 тезисов в материалах съездов и конференций.

Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации.

Диссертация Мазниглова А.В. и автореферат оформлены соответственно основным требованиям ВАК ДНР. Содержание автореферата идентично основному тексту диссертационной работы.

Замечания и пожелания к диссертации и автореферату относительно их содержания и оформления.

1. Почему в работе использована трех степенная классификация гонартроза, а не четырех степенная.

2. Что послужило основанием для выбора СД 2 степени тяжести в качестве сочетанной патологии у больных гонартрозом III степени.

Завершенность диссертации в целом и ее соответствие установленным требованиям.

Мазниогловым А.В. проведена огромная, интересная и важная работа, как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте. Диссертация имеет завершенный характер. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании патогенеза гонартроза и сахарного диабета второго типа. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

Выводы.

По актуальности, обоснованности полученных результатов, теоретическому и практическому значению, научной новизне, соответствия содержания и выводов, поставленной цели и задачам, диссертационная работа Мазниоглова Алексея Витальевича «ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА» полностью отвечает требованиям « Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Профессор кафедры травматологии,
ортопедии и ХЭС ГОУ ВПО Донецкого
Национального Медицинского
Университета им. М. Горького
доктор медицинских наук, профессор



Кривенко С.Н.