

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института неотложной и
восстановительной хирургии им. В. К. Гусака
профессор _____ Э. Я. Фисталь

_____ 2022 г.

основная печать



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Мазниоглова Алексея Витальевича «Патогенез, прогнозирование и коррекция
метаболических и иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным
диабетом второго типа», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность для науки и практики

Гонартроз (ГА), или артроз коленных суставов, является наиболее частым заболеванием суставов. Он по частоте поражения суставов занимает второе место после коксартроза (деформирующего артроза тазобедренного сустава). Ведущее место в его клинической картине занимают боль и нарушение суставной функции. К ГА приводит дисбаланс анаболических и катаболических процессов в суставном хряще. Продукты распада хондроцитов, коллагена и измененные протеогликаны вовлекаются в иммунопатологический процесс и приводят к синовиту. В патогенезе ГА имеет значение комбинация воспалительных, дегенеративных и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости, прогрессирование которых ухудшает качество жизни и становится причиной инвалидности больных. Из-за высокой инвалидности растет частота артропластических операций, особенно у пациентов старше 65 лет. В Европе она составляет 0,5 – 0,7 на 1000 населения. Важное социальное значение для Донбасса имеет ГА у шахтеров, возникающий после травмы, приводящий к синовиту с последующим прогрессированием воспалительно-дистрофического процесса.

В настоящее время наряду с ростом частоты ГА у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом (СД2). Гипергликемия, свойственная СД2,

ведет за счет гликозилирования к трансформации белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад иммуновоспалительных реакций. Избыток глюкозы также вызывает снижение экспрессии м-РНК транспортёра глюкозы, усиление липолиза и активацию стрессовых гормонов, что приводит к дальнейшему усилению инсулинорезистентности. Сама гипергликемия увеличивает производство провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18). Выделяемые провоспалительные цитокины способствуют еще большему нарушению обменных процессов в хрящевой ткани.

Уточнение патогенеза ГА, сочетанного с СД2, оценка тяжести ГА и прогнозирование функциональной недостаточности коленных суставов 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 пациентам.

Цель данного исследования – уточнить патогенез ГА, усовершенствовать критерии и методы оценки тяжести ГА и определить эффективность иммуномодулятора глутоксима у больных с ГА, сочетающемся с СД2.

Основные научные результаты и их значимость

для науки и производства

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 (критерий Y). Показано, что при $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза,

при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0.05$). Результаты прогнозирования, получаемые с помощью предложенных нами методов, целесообразно использовать в лечебной практике для решения задач оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных гонартрозом.

Автором установлено, что у больных гонартрозом (ГА) I-III-ей степени тяжести, сахарным диабетом второго типа (СД2) и сочетании ГА III-ей степени тяжести и СД2 имеются выраженные нарушения в углеводном, жировом и белковом обмене. У них формируется гиповитаминоз D3, угнетается метаболизм соединительной и костной ткани, развиваются окислительный стресс и иммунная недостаточность. В наибольшей степени все эти расстройства диагностируются у больных ГА III-ей степени и СД2.

Соискателем показано, что по сравнению с показателями больных ГА III-ей степени без СД2 сопутствующий СД2 влияет на повышение содержания гликозилированного гемоглобина на 21,6% ($p < 0,05$). Некомпенсированный характер гипергликемии усугубляет воспаление в суставах и утяжеляет нарушения во всех видах обмена. В частности, он увеличивает содержание общего холестерина на 14,3 ($p < 0,05$), триглицеридов – на 95,3 ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – на 26,3% ($p < 0,05$), величину коэффициента атерогенности – на 65,5% ($p < 0,05$), а значения ХС ЛПВП, наоборот, снижает на 25,5% ($p < 0,05$).

Диссертантом установлено, что сопутствующий СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести повышает в крови уровень острофазовых белков – гликопротеидов на 36,1% ($p < 0,05$), гаптоглобина на 53,4% ($p < 0,05$), а С-реактивного белка на 25,6% ($p < 0,05$). В этой группе больных страдает метаболизм соединительной и костной ткани коленных суставов, при котором концентрация общего кальция снижается на 9% ($p < 0,05$), остеокальцина на 26,4% ($p < 0,05$), 25(OH)D3 на 15,4% ($p < 0,05$). При этом концентрация ПТГ возрастает на 27,6% ($p < 0,05$), ТТГ – на 50,0% ($p < 0,05$) и Т4 – на 32,8% ($p < 0,05$).

Мазниогловым А.В. показано, что СД2 у больных ГА III-ей степени тяжести усугубляет выраженность окислительного стресса, увеличивая концентрацию ДК на 10% ($p < 0,05$), активность каталазы на 9,2% ($p < 0,05$), а ГПО – на 18,7% ($p < 0,05$). В

этой группе больных в крови резко возрастает концентрация ИЛ-1 β в 2.8 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 – на 45,7% ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 2.1 раза ($p < 0,01$) и ФНО- α – на 23,7% ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастает в 3.3 ($p < 0,01$) и в 2.1 раза ($p < 0,05$) соответственно. Гиперцитокинемия усиливает воспалительный процесс в суставах и тканях поджелудочной железы.

Доказано, что у больных ГА и СД2 число В-лимфоцитов с маркером CD19+ не изменяется, а функциональная активность Т-лимфоцитов (лимфоцитов с маркером HLA-DR) резко возрастает. В частности, активность Т-лимфоцитов превышает значения этого показателя группы контроля в 3,0 раза ($p < 0,01$). Маркеры фагоцитоза у больных ГА и СД2 снижаются. В частности, ФА снижается на 20,3% ($p < 0,05$), а значения НСТ-теста – на 49,8% ($p < 0,05$).

Исследователь установил, что оценка тяжести ГА в баллах может быть осуществлена на основании учета клинико-рентгенологических признаков ГА (критерий Y). При $50 \geq Y_i \geq 20$ диагностируется I степень тяжести гонартроза, при $51 \geq Y_i \geq 90$ – II степень, а при $Y_i > 90$ – III степень тяжести гонартроза ($p < 0,05$). Дополняет такую оценку тяжести учет уровня провоспалительных цитокинов. С помощью прогностических уравнений точность оценки стадий ГА составляет 80%, а исключение наличия ГА – 100%.

Диссертант показал, что функциональная недостаточность и степень выраженности поражения коленных суставов, в том числе у больных сопутствующим СД2, может быть описана с помощью системы регрессионных уравнений, в которых их аргументами являются значения показателей сыворотки крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов, С-реактивного белка, метаболита витамина D3, тироксина, β -CrossLaps, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и коэффициента атерогенности. Точность прогноза по регрессионным уравнениям, проверенная на независимой выборке 20 историй болезни, составляет по первому уравнению 75%, по второму 75%, по третьему 80%, по четвертому 80%, по пятому 85%.

Автор наглядно продемонстрировал, что глутоксим повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов и снижает количество В-лимфоцитов. Он

угнетает продукцию иммуноглобулинов основных классов и цитокинов. Препарат способствует нормализации показателей липидограммы. В наиболее яркой форме улучшение показателей липидного обмена характеризует величина коэффициента атерогенности, который у пациентов снижался на 33,6% ($p < 0,05$). Иммунокоррекция не изменяет выраженность гиповитаминоза D3 и активность щитовидной и паращитовидной желез. Выявлен выраженный антиоксидантный эффект глутоксима, заключающийся в снижении нарушений перекисного окисления липидов и в устранении дисбаланса между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

Определено, что диагностика тяжести гонартроза, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом второго типа, должна быть комплексной и включать в себя не только клиническое, но также биохимическое и иммунологическое исследование.

Установлено, что выявленные у больных нарушения в обмене веществ (углеводном, белковом, жировом), в метаболизме костной и хрящевой ткани коленных суставов, а также обусловленные окислительным стрессом, патологией иммунной системы и дефицитом витамина D3 нуждаются в соответствующей фармакологической коррекции.

Диссертация является самостоятельным научным исследованием автора. Диссертантом персонально проанализирована научная литература по исследуемой проблеме и проведен патентный поиск. В соответствии с поставленной руководителем диссертации целью работы для ее достижения соискателем сформулированы задачи и составлен план исследований. Диссертант самостоятельно вел больных ГА, проводил у них исследования биохимического и иммунного статуса, разработал методы оценки тяжести ГА, прогнозирования функциональной недостаточности коленных суставов, выполнил клиническую апробацию эффективности глутоксима у больных ГА и сопутствующим СД2. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку и внедрение результатов в практику. Им также самостоятельно написаны главы диссертации и автореферат. Диссертантом в работе не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В диссертационной работе на основе комплексного теоретического обобщения и достигнуто новое решение актуальной научной задачи по установлению патогенетической значимости нарушений в углеводном, жировом, белковом обмене и метаболизме костной ткани, в разработке методов оценки тяжести и прогноза гонартроза, а также в определении эффективности иммуномодулятора глутоксима у больных с гонартрозом, сочетающемся с сахарным диабетом второго типа.

Считаем необходимым продолжить работу по изучению и детализации патогенеза, прогнозирования и коррекции метаболических и иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа

Полученные новые научные данные могут использоваться в педагогическом процессе медицинских ВУЗах, что позволит повысить качество подготовки специалистов.

Материалы исследования доложены на ряде конференций, съездов, конгрессов. Основные результаты диссертации изложены в 11 научных работ, рекомендованных ВАК ДНР и 4 в других изданиях, соответствующих Приказу Министерства образования и науки ДНР № 964 от 25.12.2015 «О публикациях в рецензируемых научных изданиях».

Диссертационная работа имеет классическую структуру и включает в себя вступление, обзор литературы, раздел «Материалы и методы исследования», разделы 3, 4, 5 содержат результаты собственного исследования автора, а также «Анализ и обсуждение результатов исследования», выводы, практические рекомендации и список использованных источников (206 работа, из которых 122 – кириллицей и 84 – латиницей). Объём диссертации, её структура и оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к диссертационным работам, представляемым на соискание научной степени доктора медицинских наук.

Заключение

Диссертация Мазниглова Алексея Витальевича «Патогенез, прогнозирование и коррекция метаболических и иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, на актуальную тему. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для современной медицинской науки и практики в целом и гигиены в частности. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы.

Работа отвечает требованиям п. 2.2. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Даю согласие субъекта персональных данных на автоматизированную обработку персональных данных

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела термических поражений и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака «30» август 2022 г., протокол № 8.

Старший научный сотрудник отдела термических поражений и пластической хирургии,
д. мед. н. (14.03.03), доцент



Д. В. Соболев

283045, г. Донецк, пр. Ленинский, 47
Тел.: +38 (062) 3414400
Тел./факс: +38 (062) 3414402
iurs@zdravdnr.ru
<http://iursdon.ru/>