

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Каратеева А.Е. на диссертационную работу соискателя кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино Ризоевой О.Р.

"Комплексная оценка эффективности современных медленнодействующих противовоспалительных препаратов в терапии первичного остеоартрита коленных суставов", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность проблемы.

Остеоартрит (ОА) – серьезная медицинская и социальная проблема, привлекающая все большее внимание медицинского сообщества и организаторов медицины. Это наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, с которым связаны значительные страдания, потеря трудоспособности и качества жизни миллионов людей, а также огромные финансовые потери – как для пациентов и их родственников, так и государства и общества.

По современным представлениям, патогенез ОА связан с прогрессирующим снижением устойчивости структур сустава (хряща, субхондральной кости, связочного аппарата, мышц и т.д.) к механическому стрессу на фоне персистирующего низкоинтенсивного катаболического воспаления. Следствием этого является постепенное разрушение структур сустава и неуклонное развитие дегенеративных изменений - замена высокодифференцированной ткани и межклеточного матрикса фиброзной тканью, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация, приводящая к формированию остеофитов и т.д.

Вопреки распространенному представлению об ОА как болезни людей пожилого возраста и неизбежного спутника старения, дебют ОА приходится на 45-50 лет, т.е. возникает у пациентов активного трудоспособного возраста. Это определяет необходимость своевременного выявления ОА и его эффективной терапии, для предупреждения инвалидизации представителей социально активной, деятельной части общества.

Кроме того, тесная связь ОА и метаболического синдрома, хроническая боль и связанный с ней дистресс, ограничение двигательной активности и др. приводят к быстрому прогрессированию коморбидных заболеваний – прежде всего, сердечно-сосудистой системы (ССС), что определяет повышение риска кардиоваскулярных катастроф и существенного снижения продолжительности жизни больных ОА.

К сожалению, до настоящего времени современная медицина не располагает терапевтическими возможностями для достижения стойкой ремиссии ОА, особенно если лечение проводится на развернутых стадиях заболевания, сопровождающихся необратимыми структурными нарушениями.

Поэтому столь важно определять диагноз ОА как можно раньше и начинать комплексную терапию, направленную на контроль симптомов, замедление прогрессирования болезни и эффективную медицинскую реабилитацию.

Принципиально важное значение имеет оптимизация имеющихся и разработка новых методов лечения ОА. Кроме этого, важно выделять группы «особого внимания», имеющие факторы риска неблагоприятного прогноза (в отношении более быстрого прогрессирования и формирования необратимых функциональных нарушений), требующие активного наблюдения, серьезной комбинированной терапии и комплексной реабилитации.

В связи с этим цель диссертационной работы Ризоевой О.Р., представленной на соискание ученой степени к.м.н. – выделить факторы риска неблагоприятного прогноза ОА, провести комплексное изучение различных форм (по тяжести) ОА и оценить эффективность комплексной терапии этого заболевания с использованием МДПВП, препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК), локальных инъекций глюкокортикоидов и НПВП, представляется интересной и актуальной.

Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и положений диссертационной работы определяется четким соответствием поставленной цели и определенных для ее решения задач, комплексным обследованием с использованием современных методик, применением адекватных методов лечения. Работа выполнена на достаточном клиническом материале: исследуемую группу составили 98 больных с достоверным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 1991 г. диагнозом ОА. Все пациенты прошли тщательное и многоплановое обследование по единому протоколу. Проведено сопоставление клинических и инструментальных данных: определены индексы Лекена и WOMAC, выраженность боли по ВАШ, рентгенологическая стадия по Келлгрэну-Лоуренсу, получены данные МРТ и УЗИ коленных суставов, а также комплекс лабораторных данных (СОЭ, СРБ, ФНО-а и ИЛ-6, параметры липидного спектра крови).

Все больные были прослежены в течение 9 мес. – срока, вполне достаточного для определения динамики основных клинических показателей на фоне

проводимого лечения, а также сопоставления результатов терапии с исходными клиническими, инструментальными и лабораторными данными. Представленные диссертантом научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы и обоснованы фактическими данными, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

Настоящая работа, основанная на комплексном клиническом, инструментальном и лабораторном обследовании достаточно большой группы больных ОА и проведения 6-ти месячного проспективного исследования эффективности МДПВП (терафлекс) и ГлК (остенил), позволила получить ряд результатов, которые могут рассматриваться как оригинальные и новые.

а) Проведено подробное описание клинических проявлений ОА у 24 больных с «ранним» ОА (в соответствии с критериями группы Luyten), показавшее значительную выраженность болевых ощущений, частое наличие признаков энтезопатии (коллатеральных связок, бурсита области «гусиной лапки») – у 50%, нередкое наличие признаков воспалительной боли (20%) и дисфункции ноцицептивной системы (16%).

б) Показана высокая частота коморбидных заболеваний, взаимосвязь между частотой и тяжестью коморбидных заболеваний, клиническими и лабораторными проявлениями ОА. В частности, было продемонстрировано практически линейное нарастание частоты ГБ, ИБС, ХСН, дислипидемии и гипергликемии в зависимости от стадии ОА. Очень показательно, что в если группе 1 был лишь один эпизод сердечно-сосудистых катастроф (ИМ + ИИ), в группе 2 – 3 случая, в группе 3 – 8 случаев.

в) Доказана взаимосвязь между АГ (как наиболее частого проявления патологии ССС при ОА), наличием сердечно-сосудистых факторов риска, а также изменениями на ЭКГ и ЭХО-КГ.

г) Доказана взаимосвязь между проявлениями МС и показателями системного воспаления. В частности, уровень ОХС был достоверно ($p < 0.001$) выше у лиц с повышением уровня СРБ > 10 мг/л.

д) Показано, что комплексная терапия, включавшая использование комбинации глюкозамина и хондроитина, курсовые в/с инъекции ГлК и применение при необходимости НПВП и в/с инъекций глюкокортикоидов обеспечивала значимое улучшение, независимо от стадии заболевания – как по динамике выраженности боли (ВАШ), так и всем показателям индекса

WOMAS. Важно отметить, что авторами был показан эффект «последствия» МДПВП – сохранение улучшения к 9-му месяцу (через 3 мес. после прекращения активного лечения).

е) Было показано, что комплексная терапия ОА более эффективна на ранних стадиях заболевания (в группе «раннего» ОА). Так, суммарный индекс WOMAS в группе 1 через 6 мес. после начала лечения снизился до 573.4, в группе 2 – до 679.6, в группе 3 – до 744.9. Это подтверждает тезис, что активное лечение ОА надо начинать как можно раньше, и проводить его в полном объеме для достижения максимального терапевтического успеха.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования

Научное значение диссертационной работы Ризоевой О.Р. заключается в определении факторов риска прогрессирования ОА, определении особенностей клиники «раннего» (по критериям группы Luyten) ОА, выявлении четкой взаимосвязи между коморбидной патологией (прежде всего, заболеваниями ССС и МС), тяжестью и стадией ОА, а также подтверждением эффективности комплексного подхода при лечении этого заболевания. При этом особенно важным следует считать доказательство более высокой эффективности терапии МДПВП у пациентов с «ранним» ОА. Практическая значимость настоящей работы определяется подтверждением необходимости ранней диагностики ОА и разработки методологии выявления этой стадии заболевания с использованием клинических и инструментальных методов (МРТ, УЗИ). Показана необходимость четкого контроля коморбидных заболеваний как важнейшего элемента предупреждения прогрессирования ОА и развития угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений. Подтверждение эффективности комплексной терапии с использованием МДПВС и в/с инъекций ГЛК позволяет широко использовать данный метод в реальной клинической практике.

Предложенные Ризоевой О.Р. научные положения и практические рекомендации внедрены в практику обследования и лечения больных в ревматологических отделениях ГМИЦ №2 г. Душанбе, ГУ НМИЦ РТ, а также в учебную программу кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть внедрены в лечебную и диагностическую деятельность других ревматологических и терапевтических отделений, в которых проводится ведение больных ОА.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, среди которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РФ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 284 источника. Работа иллюстрирована 21 таблицами, 13 рисунками и клиническими наблюдениями.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована основная цель и необходимые для ее решения задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, определены положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов и личный вклад автора.

Глава 1. "Обзор литературы"

Обзор литературы написан достаточно полно, он отражает основные проблемы диагностики и лечения ОА, написан хорошим литературным языком, основан на последних литературных данных, источником которых были 145 русскоязычных и 139 англоязычных публикаций. Особый интерес представляет раздел, посвященный проблеме «раннего» ОА, использованию клинических и инструментальных методов для его своевременной диагностики. Рассмотрены вопросы комплексного лечения ОА с использованием НПВП, глюкокортикоидов, МДПВП и ГлК. Обзор хорошо структурирован и отражает суть задач, стоящих перед автором диссертации.

Глава 2. "Материал и методы исследования"

Эта глава содержит детальную характеристику клинического материала. Представлена клиническая характеристика больных в трех группах, выделенных в соответствии с планом исследования. Четко изложены критерии включения и исключения из исследования, что дает полное представление об обследуемой когорте больных. В исследование вошли 98

пациентов с ранним (n=24) и развернутым (n=74) ОА коленных суставов, которые в зависимости от длительности и тяжести заболевания разделены на 3 группы: Группа 1 (n=24) - больные с первой стадией ОА, которые получали лечение МДПВП в виде монотерапии; б) Группа 2 (n=39)- больные со второй рентгенологической стадией ОА, Группа 3 - больные с третьей рентгенологической стадией ОА, которые получали МДПВП в комбинации с в/с инъекциями ГЛК.

Главы 3 и 4 диссертационной работы посвящены результатам исследования.

В **3 главе** диссертант приводит данные оценки особенностей клинической картины и инструментального исследования подгруппы пациентов с ранним ОА. Авторами, помимо типичной для ОА «механической» (74,9%) и «стартовой» (62,4%) боли, отмечено наличие эпизодов стойких артралгий (16,6%), ночной боли и утренней боли (у 20%), высокая частота боли в области энтезисов (54,8%), а также раннее появление дескрипторов невропатической боли (16,6%). При проведении МРТ и УЗИ отмечены такие признаки поражения сустава, как неравномерное истончение, трещины и локальное разрушение суставного хряща, избыточная васкуляризация синовиальной оболочки, субхондральный склероз и небольшие остеофиты, субклинический синовит. В этой же главе дана развернутая оценка влияния коморбидной патологии на тяжесть ОА. Была отмечена высокая частота заболеваний ССС (67,3%) и МС (55,1%). При этом коморбидные заболевания – как было отмечено в отношении научной новизны, линейно чаще встречались в зависимости от стадии ОА. Так, АГ была зафиксирована у 41,7%, 69,2% и 82,9%; ИБС у 16,7%, 20,5%, 45,7 пациентов 1, 2 и 3 подгрупп соответственно. Аналогичные данные были получены в отношении компонентов МС – признаков ожирения, дислипидемии и гипергликемии. Отдельный раздел главы посвящен влиянию наличия АГ, как наиболее частого проявления патологии ССС, на другие проявления коморбидной патологии и различные факторы риска. Здесь автором были использованы в т.ч. такие методы, как ЭХО-КГ и УЗИ сонных артерий (для определения КИМ как суррогатного маркера атеросклероза). Большой интерес представляет четкая взаимосвязь между сочетанием ОА и АГ и показателями системного воспаления. Так, диссертантом было показано значительное повышение СРБ и ФНО-а при сочетании ОА и АГ, в сравнении с ОА без АГ.

4 глава диссертационной работы Ризоевой О.Р. посвящена описанию результатов клинического исследования эффективности МДПВП (комбинация глюкозамина и хондроитина) как монотерапии у пациентов группы 1 и в комбинации с курсом в/с инъекций ГлК у пациентов группы 2 и 3. Во всех трех группах через 6 мес. после курса лечения отмечалось существенное улучшение по всем параметрам: по динамике выраженности боли (ВАШ), всем показателям индекса WOMAC, уровню СРБ и необходимости в приеме НПВП. Важно отметить, что во всех группах к 9-му месяцу наблюдения сохранялся эффект «последствия», по всей видимости, связанный со стойким подавлением локального низкоинтенсивного воспаления на фоне применения МДПВП. Интересным является факт более высокой эффективности лечения в группе 1. Так, в группе 1, 2 и 3 уровень боли (ВАШ) через 9 мес. составил 10[5;20], 30[20;35] и 35[25;50]; значение индекса WOMAC боль 108,6 [85;132], 158,3 [134;182] и 179,2 [163;197]. Аналогично были отмечены большая длительность утренней скованности и уровень СРБ.

В части **«Обсуждение результатов»** автор проводит сопоставление полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов и имеющихся литературных данных, определяя новизну и значимость полученной информации. В первую очередь, это касается необходимости использования новых инструментальных методов для диагностики «раннего» ОА и целесообразности применения комбинированной терапии для лечения этого заболевания.

Завершают диссертацию 4 вывода и 4 практические рекомендации, которые полностью соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы, аргументированы и логично вытекают из результатов исследования.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию. Основные результаты диссертации неоднократно докладывались в ежегодных научных конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2017-2020 гг.), на международных конференциях ревматологического и кардиологического профиля (Москва, 2018 г., Душанбе, 2019 г.).

Положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в автореферате, отражают содержание диссертации. Автореферат написан грамотным научным языком, читается легко.

Существенные замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

Хотелось бы задать автору два вопроса, касающиеся возможности дальнейшего улучшения практики лечения больных ОА:

1. Несмотря на хороший результат лечения в группе 1 с использованием монотерапии комбинацией хондроитина и глюкозамина, у ряда больных через 6 мес. сохранилась умеренная боль (в среднем 25 [15;35] мм ВАШ) и нарушение функции суставов (в среднем WOMAC функция 416,5 [392;437]). В связи с этим, не было бы целесообразным включить в комплекс лечения больных «ранним» ОА курс в/с инъекций гиалуроновой кислоты?
2. Большинство больных ОА (особенно в группах 2 и 3) имели серьезную коморбидную патологию. Отмечалось ли улучшение клинических показателей состояния сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС, нарушения ритма и др.) и лабораторных признаков МС (в частности, снижения уровня гликемии и ОХС) на фоне проводимой терапии через 6 и 9 мес.?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ризоевой О.Р. **"Комплексная оценка эффективности современных медленнодействующих противовоспалительных препаратов в терапии первичного остеоартрита коленных суставов"**, выполненная под руководством доктора медицинских наук Е.У. Саидова, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решены важные научные задачи: разработаны подходы к ранней диагностике ОА коленных суставов, проведена оценки роли коморбидных заболеваний и дополнительных факторов риска неблагоприятного прогноза с высокой рейтинговой прогностической значимостью, проведен анализ эффективности применения МДПВП (комбинация глюкозамина и хондроитина, в/с инъекции гиалуроновой кислоты) в виде моно - или комбинированной терапии и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК) у пациентов с ОА в зависимости от рентгенологической стадии заболевания, в рамках современной фармакотерапевтической стратегии комплексного лечения ОА, что вносит существенный вклад в развитие данного направления медицинской науки.

По актуальности, уровню научного исследования, научной новизне и значимости для практического здравоохранения диссертационная работа Ризоевой О. Р. полностью соответствует требованиям "Типового положения о диссертационных советах ВАК при Президенте РТ", утвержденного постановлением Правительства РТ от 26 ноября 2016 г., №505,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заведующий лабораторией патофизиологии боли
и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
"Научно-исследовательский институт
ревматологии имени В.А. Насоновой"
доктор медицинских наук

А.Е. Каратеев



| | |
|---|---------------------------------------|
| Подпись | <i>Каратеев Андрей Эвгеньевич</i> |
| ЗАВЕРЯЮ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой" | |
| Ученый секретарь | <i>[Signature]</i> О.А. Никитинская |