



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе и инновационному
развитию ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
Гаврилюк Василий Петрович

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Ризоевой Ойтилло Рустамовны "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 темы выполненной работы.

Остеоартрит (ОА) - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц, приводящих к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний.

При ОА прежде всего поражаются нагрузочные суставы (коленные и тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни и ограничивает трудоспособность пациентов. По эпидемиологическим данным, которые были представлены в 2010 г., ОА коленного сустава был выявлен у 250 млн. жителей нашей планеты, что составляет 3,8% общей популяции. В целом, высокая и повсеместная распространенность ОА, способность поражать людей в наиболее трудоспособном возрасте, неуклонно-прогрессирующий характер течения с перманентным поражением всех компонентов сустава, необходимость долгосрочного лечения, а также неблагоприятные отдалённые исходы заболевания, делают ОА одной из серьезных проблем не только ревматологии, но и медицины в целом.

По современным представлениям, хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade") и системные метаболические нарушения в рамках метаболического синдрома (МС), который сам по себе является постоянным источником воспалительной активности, выступают в роли важнейших патогенетических механизмов развития и прогрессирования первичного ОА.

Имплементация современной фармакотерапевтической стратегии ОА в реальной клинической практике требует, с одной стороны, необходимости тщательного анализа и оценки всех общеизвестных факторов риска (ФР) развития и прогрессирования первичного ОА, а с другой, - установления диагноза заболевания в раннем периоде развития болезни, когда еще отсутствуют по-настоящему патогномичные и типичные рентгенологические симптомы заболевания, что, в свою очередь, серьезно затрудняет раннюю диагностику ОА. Согласно международному проекту по диагностике ОА, наиболее информативными клинико-инструментальными проявлениями ОА в ранней диагностике заболевания считаются: а) субъективные симптомы поражения коленного сустава; б) объективные симптомы поражения суставов, определяемых врачом; в) минимальный уровень рентгенологических признаков заболевания; г) данные артроскопии, МРТ и артросонографии (АСГ) коленных суставов.

К настоящему времени установлено, что среди коморбидных патологий у пациентов с ОА, наиболее распространенными, прогностический и социально значимыми являются МС и кардиоваскулярная патологии (КВП), что диктует необходимость пересмотра и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом.

Согласно современным международным рекомендациям в фармакотерапевтической стратегии первичного ОА центральное место занимают медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС), (так называемые "хондропротекторы"). Установлено, что длительный прием (не менее шести месяцев в году на протяжении пяти лет) таких пероральных МДПВП, как глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат в виде моно- или комбинированной терапии (артра, терафлекс), которые являются препаратами "первой линии" при комплексном лечении ОА в 2,4 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов.

В терапевтической стратегии ОА одним из популярных, а вместе с тем дискуссионным методом лечения заболевания являются интраартикулярные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). Препараты ГлК нашли достаточно широкое практическое применение при лечении ОА коленных суставов, поскольку они положительно модифицируют симптомы

заболевания и предположительно оказывают и структурно-модифицирующую активность.

Однако, с одной стороны, существующие сложности в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов и идентификации спектра и частоты встречаемости коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, а с другой, - малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГлК в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания, а также необходимость в оптимизации тактики применения указанных препаратов, являются вопросами, которые актуализируют проблемы современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА в реальной клинической практике и требуют дальнейшего исследования.

С учетом вышеизложенного, выбранная автором тема диссертационного исследования, целью которой являлось сравнительная оценка эффективностимоно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у больных с ранним и развернутым первичным ОА коленных суставов и идентификация индикаторов неблагоприятного прогноза, представляется несомненно актуальной, своевременной и отвечает современным требованиям науки и практики в области заболеваний внутренних органов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно и методические подходы к их решению многоплановы и современны. В основу диссертации положены результаты комплексного и многопланового клинического и параклинического обследования 98 больных с ранним (n=24) и развернутым (n=74) первичным ОА коленных суставов. В целом объем исследуемого материала достаточный для выдвижения основных положений работы, получения обоснованных выводов и практических рекомендаций. Обращает на себя внимание убедительный подбор пациентов как с ранним, так и с развернутым первичным ОА коленных суставов с тщательным и многоплановым обследованием отобранных больных по единому протоколу, в свете внедрения основных принципов современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в реальной клинической практике. Обследованным пациентам в условиях тщательного мониторинга клинико-лабораторных параметров активности и тяжести ОА (включая содержание в сыворотке

крови противовоспалительных цитокинов-ФНО- α , ИЛ-6 и данных артросонографии и МРТ), сравнительно оценена эффективность применения как современных МДПВП (терафлекс- перорально, остенил - интраартикулярно) в терапии ОА в интенсивном режиме, так и препаратов симптоматического ряда - нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК - локально).

Использованные в работе методы диагностики, как клиническо-инструментальные, так и лабораторные, полностью соответствуют цели и задачам исследования, являются современными и высокоинформативными. Представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. В целом диссертационная работа выполнена на хорошем методическом уровне и полностью соответствует области исследования, в которой она проводилась.

Научная новизна и практическая ценность диссертации и их внедрение в практику

Научная новизна и практическая ценность диссертационной работы **Ризоевой О.Р.** не вызывают сомнений. В результате проделанной работы автору удалось в условиях реальной клинической практики и на достаточном клиническом материале впервые установить и/или дополнить и уточнить ряд положений, которые определяют научную ценность представленной работы: а) ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов требует комплексного подхода с всесторонним анализом и оценкой как субъективных и объективных симптомов поражения коленного сустава, так и данных МРТ и АСГ (в рамках международных рекомендаций 2012 г.); б) наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными коморбидными заболеваниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются кардиоваскулярная патология (КВП) и МС, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с патогенетическими аспектами ОА и наиболее высокие прогностические рейтинги в оценке тяжести и прогноза заболевания; в) кумулятивный эффект и взаимовлияние традиционных ФР и хронического аутоиммунного низкоинтенсивного воспаления ("low-grade") и кардиоваскулярной токсичности антиревматической терапии определяют мультифакторный генез кардиоваскулярных нарушений при ОА; г) курсовое применение терафлекса

в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом, позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессирует болевой синдром, скованность, заметно улучшает функциональное состояние пациентов и максимально лимитирует прием НПВП; д) терафлекс и остенил демонстрируют не только симптом и структурно-модифицирующую ("хондропротективную") эффективность, но и собственную противовоспалительную активность; е) интраартикулярные инъекции остенила у пациентов с первичным ОА коленных суставов II и III стадии, с одной стороны, демонстрируют хорошую эффективность при II стадии заболевания, а с другой, - являются своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания.

Практическая значимость диссертационной работы находит свое отражение в современных подходах ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, своевременной диагностике и определении роли коморбидных заболеваний в формировании облика пациента с ОА. Идентифицированные в рассматриваемой диссертационной работе индикаторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ОА коленных суставов, наличие которых определяет не только тяжесть, но и характер прогрессирования заболевания и методический подход к выбору наиболее эффективных и результативно оправданных схем фармакотерапии пациентов данной категории являются весьма важными аргументами в оценке практической направленности рассматриваемой работы.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы к внедрению в лечебный процесс учреждений ревматологического и терапевтического профиля, в клиническую практику терапевтов и ревматологов и учебный процесс курсов преподавания внутренних болезней в медицинских вузах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Представленные в диссертационной работе обоснованные научные положения свидетельствуют о её большом научном и практическом значении. Полученные в работе научные результаты показывают существующие сложности в пути полноценного внедрения основных принципов современной фармакотерапевтической стратегии ОА в реальную клиническую практику, отражают значимость современных подходов в ранней диагностике ОА, своевременной диагностике и возможных патогенетических аспектах коморбидных заболеваний, идентификации индикаторов неблагоприятного прогноза в оценке тяжести и эффективности проводимой терапии, демонстрируют сравнительную эффективность

современных МДПВП (терафлекса, остенила) и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК).

Полученные автором научные результаты с одной стороны, существенно усугубляют понимание сложности, мультифакторности, взаимосвязанности и гетерогенности патогенеза развития КВП и метаболических нарушений у пациентов с первичным ОА, а с другой, - демонстрируют наличие у современных МДПВП (терафлекса и остенила) не только симптом- и структурно-модифицирующую - "хондропротективную" эффективность, но и собственную противовоспалительную активность.

Объем и структура диссертации и сведения о полноте публикаций по теме диссертационной работы

Диссертационная работа построена по общепринятому принципу, имеет традиционную структуру, включает 4 главы и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 2-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 284 источника (из них 145 на русском языке и 139 на иностранных языках).

В заключении диссертант суммирует, всесторонне анализирует и оценивает результаты собственного исследования, а также сопоставляет их с имеющимися в литературе последних лет данными и аргументировано обосновывает их научно-практическую значимость. Завершают диссертацию 4 вывода и 4 практические рекомендации. Они логично вытекают из изложенного в диссертации материала, четко сформулированы и вполне обоснованны.

Диссертационная работа изложена на 147 страницах компьютерного текста, иллюстративный материал представлен 21 таблицами и 13 рисунками. В целом диссертация написана хорошим литературным языком и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах внутренней патологии, в частности, ревматологии и фармакоэкономики.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2018-2019 гг.), на XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2019 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018 г.), Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.).

Первичная экспертиза (апробация) диссертации проведена на заседании Межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино, протокол №6 от 14 декабря 2019 г. (ректор - д.м.н., профессор Гулзода М.К.).

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации и ВАК при Президенте Республики Таджикистан (РТ) для опубликования основных результатов диссертационных работ.

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Существенных и принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение: диссертационная работа Ризоевой О.Р. "**Комплексная оценка эффективности современных медленнодействующих противовоспалительных препаратов в терапии первичного остеоартрита коленных суставов**", выполненная на кафедре пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино под руководством доктора медицинских наук Ё.У.Саидова, является законченным исследованием, выполненным на актуальную тему, и содержит новые данные, совокупность которых можно квалифицировать как весомое научное достижение в ревматологии. Диссертация раскрывает существующие сложности в проблеме ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, своевременной диагностики, возможных этиопатогенетических механизмов и идентификации коморбидных заболеваний (прежде всего КВП и МС) и индикаторов неблагоприятного прогноза у пациентов данной категории и клинко-дифференцированной целесообразности применения современных МДПВП у пациентов с первичным ОА в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания. Проведенное исследование укрепляют позиции современных МДПВП - терафлекса и остенила как важнейших препаратов в современной терапевтической стратегии первичного ОА.

По объему выполненного исследования, его актуальности, методическим подходам, новизне и практической ценности диссертационная работа **Ризоевой Ойтилло Рустамовны** является научно-квалификационной работой, 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.

Отзыв на диссертацию Ризоевой Ойтилло Рустамовны на тему "Комплексная оценка эффективности современных медленнодействующих противовоспалительных препаратов в терапии первичного остеоартрита коленных суставов" обсужден и одобрен на научной конференции кафедры внутренних болезней №1, протокол № 7 от 30.10.2020г.


И.о. зав. кафедрой внутренних болезней №1

доктор медицинских наук, доцент

Степченко Марина Александровна 

Эксперт: доктор медицинских наук, доцент,

профессор кафедры внутренних

болезней №1 Степченко М.А. 

Подписи доктора медицинских наук,
доцента Гаврилюк Василия Петровича,
доктора медицинских наук
доцента Степченко Марины Александровны
заверяю:


Ученый секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,

профессор каф. микробиоло-

вирусологии, иммунологии

доктор биологических наук, доцент

Медведева Ольга Александровна 

« 30 » 10 2020



ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Адрес: 305041, Российская Федерация, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3,

Телефон: +7(4712) 588-137, Факс: +7(4712) 588-137,

Адрес сайта: <https://kurskmed.com/>