

## ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, доцента Ахуновой Н.Т. 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.

Итоги многолетнего изучения сложных вопросов, связанных с возможными патогенетическими аспектами первичного остеоартрита (ОА) способствовали постепенной трансформации существующих взглядов и представлений о патогенезе заболевания. В первую очередь, это касается изменения представлений о роли хронического воспаления и системных метаболических нарушений в патогенезе заболевания. В современной ревматологии уже не вызывает сомнения, что именно хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade") [Каратеев А. Е. и соавт., 2018; Алексеева Л.И. и соавт., 2018; Robinson W.H. et al., 2018; Berenbaum F. et al., 2019] и системные метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет (СД), выступают в роли важнейших факторов риска (ФР) развития и прогрессирования ОА [Лила А.М. и соавт., 2019; Алексеева Л.И. и соавт., 2019; Chin D. Et al., 2017; Robinson W.H. et al., 2017; Conzties A. et al., 2018].

В этом аспекте согласно большинству современных исследователей первичный ОА имеет мультифакториальный патогенез с многочисленными ФР. Современная фармакотерапевтическая стратегия ОА, а также подходы к первичной и вторичной профилактике заболевания диктуют необходимость тщательного анализа и оценки всех общеизвестных ФР развития и прогрессирования первичного ОА [Авдеева О.С. и соавт., 2018; Алексеева Л.И. и соавт., 2019; Портяникова О.О. и соавт., 2019; Tootsi K. et al., 2017; Rosenberg J.H. et al., 2018].

Последние годы при анализе и оценке результатов многолетнего изучения широкого спектра вопросов, связанных с проблемой фармакотерапии ОА, были получены весьма убедительные данные, свидетельствующие о том, что ранняя стадия заболевания является тем

критическим периодом, когда активная терапевтическая интервенция позволяет положительно модифицировать клиническое течение ОА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [Каратеев А.Е. и соавт., 2018; Алексеева Л.И. и соавт., 2019; Shen L. et al., 2017]. Однако в реальной клинической практике отсутствие, с одной стороны по-настоящему патогномоничных симптомов в дебюте ОА, а с другой, - общепринятых международных диагностических критериев и несоответствие диагностических критериев ACR (1986 г.) требованиям концепции "раннего ОА", серьезно затрудняет раннюю диагностику ОА (в дорентгенологической стадии болезни).

Пик дебюта первичного ОА обычно наблюдается в возрастном диапазоне 30 – 55 лет [Алексеева Л.И. и соавт., 2018]. В данном возрастном периоде пациенты нередко приобретают или уже имеют другие сопутствующие (коморбидные) заболевания. Большой интерес исследователей к коморбидным патологическим состояниям обусловлен, с одной стороны, их влиянием на течение и прогноз основного заболевания, с другой, - они диктуют необходимость пересмотра и оптимизации фармакотерапевтической стратегии заболевания в целом [Алексеева Л.И. и соавт., 2017; Наумов А.В. и соавт., 2018; Уасонов Е.Л., 2018; Cardoso C.R.I. et al., 2017; De Rooij M. et al., 2018].

Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что среди коморбидных патологий у пациентов с ОА, наиболее распространенными, прогностически и социально значимыми являются метаболический синдром (МС) и кардиоваскулярная патология (КВП) [Наумов А.В. и соавт., 2017; Каримова Г.Н. и соавт., 2018; Саидов Ё.У. и соавт., 2019; Katoh A. et al., 2017; Bandart P. et al., 2018].

В современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА центральное место занимают медленно действующие противовоспалительные препараты (МДПВП) (так называемые "хондропротекторы"), ключевым компонентом в патогенетических механизмах лечебного эффекта которых является постепенное подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [Денисов Л.Н. и соавт., 2017; Bruyere O. et al., 2017], и, что не менее важно, они практически не вызывают серьезных нежелательных реакций [Духанин А.С. и соавт., 2018; Бакетова Т.В. и соавт., 2019]. В настоящее время не вызывает сомнения, что длительный прием (не менее шести месяцев в году на протяжении пяти лет) таких пероральных МДПВП, как глюкозамина

сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) в виде моно- или комбинированной терапии (артра, терафлекса в 2,4 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов [Наумов А.В. и соавт., 2018; Алексеева Л.И. и соавт., 2017-2019; Беляева Е.А. и соавт., 2019].

В комплексной фармакотерапии ОА одним из популярных методов лечения заболевания является интраартикулярные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) [Таскина Е.А. и соавт., 2018; Каратеев А.Е. и соавт., 2019; Zhao H. et al., 2016; He W.W. et al., 2017]. Однако, несмотря на давность применения препаратов ГлК в терапии ОА (это методика вошла в клиническую практику в начале 80-х годов прошлого века), до настоящего времени не существует единого мнения о терапевтической ценности препаратов ГлК.

В целом малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГлК, в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания, представляется актуальной задачей.

С учетом вышеизложенного, представленное диссертационное исследование Ризоевой О.Р., имеющее цель изучить и комплексно и сравнительно оценить эффективность применения современных МДПВП - терафлекса и остенила в виде моно - или комбинированной терапии у больных с первичным ОА коленных суставов в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания, а также идентификации индикаторов неблагоприятного прогноза, представляется, несомненно актуальной, своевременной и отвечает современным требованиям науки и практики в области практической ревматологии.

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

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и заключения, вытекающих из диссертационной работы Ризоевой О.Р., основаны на анализе результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у 98 пациентов с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (по критериям ACR, 1991 г.), которым в условиях тщательного мониторинга клинико-лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих клинический сценарий заболевания представлены: а) современные подходы к ранней диагностики заболевания; б) частота встречаемости и спектр коморбидных и мультиморбидных заболеваний; в) сравнительная оценка эффективности

применения как современных МДПВП (терафлекс, остенил) в терапии ОА коленных суставов, основанной на принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, так и препаратов симптоматического ряда - нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК).

В целом работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных высокоинформативных методов диагностики. Представленные в диссертационной работе Ризоевой О.Р. научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с содержанием работы, целью и задачами и имеют большое научное значение. Практические рекомендации, предлагаемые диссертантом, заслуживают широкого внедрения в практическую деятельность не только врачей-ревматологов, но и в деятельность органов здравоохранения.

Фактические материалы, анализируемые в диссертационной работе Ризоевой О.Р., имеют полное соответствие с первичной документацией: записями в историях болезни, лабораторных журналах, подтверждены протоколами исследований и амбулаторными картами, хранящимися в архиве ГМЦ №2 г. Душанбе. Используемые автором современные методы статистической обработки материала, также являются свидетелями обоснованности и достоверности полученных научных результатов.

#### **Степень научной новизны результатов, представленных автором**

Научная новизна диссертационной работы Ризоевой О.Р. не вызывает сомнений. Автору удалось впервые в практике ревматологов Республики Таджикистан (РТ) в условиях реальной клинической практике и на достаточно большом клиническом материале установить и/или дополнить/уточнить ряд положений, которые определяют научную ценность представленной работы: а) высокую информативность и чувствительность современных международных рекомендаций в ранней диагностике ОА, а диагноз раннего первичного ОА коленных суставов считается верифицированным у тех больных, которые имеют типичный болевой синдром, объективные симптомы поражения коленного сустава и ряд характерных изменений со стороны мягких пери - и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, идентифицированных с помощью МРТ и артросонографии (АСГ) коленного сустава; б) распространенность, спектр, предполагаемые патогенетические аспекты и рейтинговая прогностическая значимость коморбидных заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов; в) мультифакторный генез

кардиоваскулярных и метаболических нарушений при ОА коленных суставов; г) хороший профиль эффективности/переносимости и доступности современных МДПВП (терафлекс, остенил) в терапии ОА коленных суставов; д) наличие у терафлекса и остенила не только симптом и структурно-модифицирующей "хондропротективный" эффективности, но и собственной противовоспалительной активности (наподобие НПВП и ГК);

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Практическое значение рассматриваемой диссертационной работы заключается, с одной стороны в современных подходах в диагностике раннего ОА коленных суставов и идентификации коморбидных заболеваний с высоким прогностическим рейтингом, а с другой, - в научно обоснованной демонстрации как эффективности, так и переносимости применения современных МДПВП и препаратов симптоматического ряда в терапии первичного ОА коленных суставов в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания.

Основные научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором данной диссертационной работы, внедрены в практику обследования и лечения больных в ревматологическом отделении ГМЦ №2 г. Душанбе, 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 отделений, занимающихся вопросами интенсивной терапии ОА.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационной работы Ризоевой О.Р. были изложены в 7 публикациях, среди которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

#### **Содержание работы**

Диссертационная работа Ризоевой О.Р. изложена на 147 страницах компьютерного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 284 источника. В целом, диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 21 таблицами, 13 рисунками и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах как ревматологии, так и фармакотерапии.

**Глава 1 - «Обзор литературы»** - достаточен по объему, представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы, связанный с трудностью диагностики раннего первичного ОА в реальной клинической практике и фармакотерапии заболевания с применением как современных МДПВП, так и препаратов симптоматического ряда, в рамках современной фармакотерапевтической концепции ОА. В нем также подробно и систематично представлены данные о существующих сложностях в вопросах диагностики, возможных этиопатогенетических аспектов и рейтинговой прогностической значимости коморбидных и мультиморбидных заболеваний у больных с первичным ОА коленных суставов и оценке эффективности проводимой терапии.

В главе **«Материалы и методы исследования»** охарактеризована группа из 98 пациентов с достоверным диагнозом раннего и развернутого первичного ОА коленных суставов. В диссертации представлены критерии включения больных в исследование и исключения из него, подробно изложены специальные методы исследования (анализ и оценка состояния липидного спектра крови, уровни СРБ и провоспалительных цитокинов – ФНО-а, ИЛ-6, а также современные международные инструменты и индексы для ранней диагностики ОА, активности заболевания, идентификации коморбидных заболеваний, эффективности проводимой терапии и функционального состояния больных: ВАШ, критерии ACR, 1986 г., индексы WOMAC и Lequesne (Лекена, шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г., ЭхоКТ, АСГ, МРТ, АСГ, сонография сонных артерий, в объеме достаточном для воспроизведения в клинических условиях.

Проведенная тщательная статистическая обработка клинических и лабораторных данных не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов и основных научных положений, выдвинутых диссертантом, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Главы 3 и 4 диссертационной работы целиком посвящены результатам собственных исследований автора.

В **3 главе** нашла своё отражение информативность международных рекомендаций в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов в реальной клинической практике. Полученные автором результаты показывают, что 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 данной главе также широко освещён весь комплекс положений, связанный, с одной стороны, с трудностью своевременной диагностики, распространенности и спектра коморбидных и мультиморбидных заболеваний у больных с первичным ОА коленных суставов, а с другой, - сложностью и многофакторностью патогенетических механизмов, наиболее распространенных коморбидных спутников ОА и идентификации коморбидных заболеваний с высоким прогностическим рейтингом.

В 4 главе диссертации нашли своё отражение характер и степень сравнительной эффективности современных МДПВП - терафлекса и остенила (интраартикулярно) в комбинации с препаратами симптоматического ряда - НПВП и ГК (интраартикулярно) у больных первичным ОА коленных суставов в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания.

При этом полученные автором результаты демонстрируют, с одной стороны, хороший профиль эффективности/переносимости и доступности современных МДПВП (терафлекс, остенил) в терапии ОА коленных суставов, а с другой, - наличие у терафлекса и остенила не только симптом- и структурно-модифицирующей "хондропротективной" эффективности, но и собственной противовоспалительной активности (наподобие НПВП и ГК);

В заключении, фактически представляющем собой обсуждение данных диссертационного исследования, суммирован и обобщён полученный в работе научный материал, даны подробный анализ результатов и их оценка с позиций клинициста, проведено сравнение результатов работы с данными литературы. Раздел может рассматриваться как образец обсуждения данных диссертационного исследования в дискуссионном ключе – логичного и в то же время лаконичного.

Завершают диссертацию основные научные результаты и рекомендации по практическому использованию. Они логично вытекают из изложенного в диссертации материала, четко сформулированы и являются вполне обоснованными.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

#### **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 Ё.У. Саидова, является завершённым научно-квалификационным трудом. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит существенный вклад в развитие практической ревматологии.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна и объём выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что 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.

**Заведующая кафедрой  
терапии с курсом  
геронтологии ГОУ «Институт  
последипломного образования в сфере  
здравоохранения РТ»  
к.м.н., доцент**



**Н.Т. Ахунова**

Контактная информация:  
Государственное образовательное  
учреждение «Институт последипломного  
образования в сфере здравоохранения РТ»

Адрес: 734026, РТ, г. Душанбе пр.  
И. Сомони 59  
Тел.: (+992) (237) 236-18-20,  
236-17-56  
E-mail: info@ipovszrt.tj

