

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Каратеева Андрея Евгеньевича о научно-практической ценности диссертации Давлатзоды Аслама Давлата на тему: «Клинико-фармакоэкономический анализ и оценка эффективности комплексной терапии первичного остеоартрита коленных суставов, основанной на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания», представленную к защите в Диссертационный Совет 6D.КОА-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Актуальность темы научного исследования

Диссертационная работа Давлатзода Аслам Давлата, выполненная под руководством д.м.н. Ё.У. Саидова, посвящена важной для терапии и ревматологии теме – совершенствованию диагностики и лечения остеоартрита (ОА). ОА – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, характеризующееся выраженной болью и прогрессирующим нарушением функции. Остеоартрит поражает более 10% современной популяции и является одной из основных причин хронической боли и инвалидизации. Лечение (включая хирургическое), реабилитация и социальная поддержка пациентов с ОА становится все более тяжелым финансовым бременем для государства и общества. К сожалению, очень часто активная терапия ОА проводится лишь на поздних стадиях этого заболевания, когда имеются выраженные структурные изменения суставов, четко определяемые при проведении рентгенологического исследования. Однако в этом случае добиться существенного успеха и снизить темпы прогрессирования заболевания не удастся. Поэтому принципиальным направлением оптимизации лечения ОА является поиск подходов к его ранней диагностике и назначению активного лечения (в т.ч. с использованием структурно-модифицирующих препаратов – СМП) на ранних стадиях болезни.

Очень важным вопросом при лечении ОА является коррекция коморбидных заболеваний – прежде всего, метаболического синдрома и патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Хорошо известно, что метаболический синдром, сопровождающийся ожирением, гипергликемией и гиперурикемией, является серьезным фактором риска ОА и способствуют быстрому прогрессированию этой болезни. Заболевания ССС – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, вызывают микроциркуляторные нарушения, замедляют репаративные процессы в суставе и способствуют развитию деструктивных изменений.

Одной из главных проблем ведения пациентов с ОА является низкая комплаентность, а также социальные проблемы, препятствующие адекватной терапии. Нередко препятствием на пути адекватного лечения ОА становится высокая стоимость лекарственных препаратов и отсутствие должного обоснования выгоды от своевременно проводимого лечения с применением дорогостоящих, но эффективных средств.

Поэтому настоящая диссертация, в которой рассматриваются вопросы ранней диагностики и фармакоэкономического анализа различных видов терапии ОА, представляется современной 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 103 пациента с ранним ОА (в соответствии с критериями Luyten F. И соавт., 2017) и «развернутым» ОА (соответствующим классическим критериям Американской коллегии ревматологов 1991 г.), наблюдавшихся на базе ревматологического

отделения ГМЦ №2 им. академика Таджиева К.Т. Все пациенты были обследованы с использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов по определенному при планировании работы единому протоколу. Проведено сопоставление клинических и инструментальных данных: определены индексы Лекена и WOMAC, выраженность боли по ВАШ, рентгенологическая стадия по Келлгрону-Лоуренсу, получены данные МРТ и УЗИ коленных суставов, а также комплекс лабораторных данных (СОЭ, СРБ, ФНО-а и ИЛ-6).

Все больные были прослежены в течение 9 мес. – срока, приемлемого для определения динамики основных клинических показателей на фоне проводимой терапии. За этот период в ходе серии визитов (через 3, 6 и 9 мес.) проводилось сопоставление результатов терапии с исходными клиническими, инструментальными и лабораторными данными.

Для определения фармакоэкономической составляющей терапии ОА проведен анализ эффективности расходов (СЕА).

Для определения значимости полученных результатов использованы адекватные методы статистического анализа.

Представленные диссертантом научные положения, выводы и практические рекомендации четко обоснованы и доказаны собственными фактическими данными, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

Проведенная работа, основанная на тщательном анализе данных обследования 103 пациентов с ОА коленного сустава, изучении результатов комплексного лечения этих пациентов и фармакоэкономическом исследовании, позволила получить важные для современной медицинской науки и практики результаты.

- Проведено сравнение клинических проявлений раннего ОА (в соответствии с критериями группы Luyten) и «развернутого» ОА. Было показано существенно различие этих форм ОА по выраженности боли, характеру поражения коленного сустава, индексу Лекена, показателях системной воспалительной активности (повышение СОЭ, СРБ, ФНО-а);
- Определены особенности клиники раннего и «развернутого» ОА, в т.ч. показано нарастание частоты коморбидных заболеваний при длительном течении этого ОА в зависимости от рентгенологической стадии;
- Предложен алгоритм диагностики раннего ОА;
- Была показана недостаточная комплаентность больных «развернутым» ОА. В частности, если почти все пациенты исходно принимали НПВП, то СМП получали лишь 54,5% больных;
- Было показано, что комплексная терапия ОА, включавшая кратковременное применение НПВП, локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) и гиалуроновой к-ты (ГлК), а также регулярный прием СМП (хондроитин сульфат или комбинация хондроитина и глюкозамина), была существенно эффективнее в группе «раннего» ОА. Например, выраженность боли в этой группе в конце периода наблюдения (9 мес., медиана) составила 10 мм ВАШ, а в группе больных с 3 стадией по Kellgren – 40 мм ВАШ. Уровень WOMAC общий снизился в группе 1 до 584,6, группе 2 – до 689,8, группе 3 – до 761,3;
- Была выделена группа больных с предикторами неэффективности СМП, требующая особого внимания со стороны лечащих врачей;
- Был проведен фармакоэкономический анализ, учитывающий затраты и эффективность лечения ОА в различных группах, на основании которого было показано экономическое преимущество использования препарата хондроитин сульфата и подтверждена экономическая целесообразность лечения ОА на ранних стадиях.

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

- Научное значение настоящей диссертационной работы заключается в определении различия между ранней и «развернутой» стадиями ОА, которое заключается в особенностях клинических проявлений, инструментальной картины и лабораторных показателей. Пациенты с ранним ОА имеют меньше коморбидных заболеваний и лучше отвечают на комплексную терапию. Лечение пациентов с ранним ОА более выгодно с точки зрения фармакоэкономического анализа.

- Практическая значимость настоящей работы определяется доказательством целесообразности проведения активной комплексной терапии, включающей НПВП, локальную инъекционную терапию и СМП (хондроитин сульфат) на наиболее ранних стадиях ОА, пока не развились необратимые структурные изменения, определяемые при рентгенографии.

- Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть внедрены в лечебную и диагностическую деятельность ревматологических и терапевтических отделений, в которых проводится наблюдение и лечение пациентов с ОА.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых представлены основные положения настоящего диссертационного исследования.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных

исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и библиографии. Материалы диссертации иллюстрированы 15 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель содержит 328 источников, из них 205 на русском языке и 123 – на иностранных языках.

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 представляет самостоятельный научный труд, в котором ясно изложены основные современные проблемы, касающиеся лечения ОА. Особое внимание уделено вопросам ранней диагностики этого заболевания, роли коморбидности и современной концепции фармакотерапии. Четко обозначены вопросы прямых и косвенных экономических затрат, а также фармакоэкономической составляющей лечения ОА. Обзор написан достаточно полно, хорошим литературным языком. Из обзора становится ясным значимость диссертационной работы, ее основные направления и задачи.

Глава 2. «Материал и методы исследования»

Эта глава содержит детальную характеристику исследуемой группы. Представлена клиническая характеристика пациентов в трех группах, выделенных в соответствии с планом исследования. Четко изложены критерии включения и исключения из исследования, что дает полное представление об исследуемой группе. Общая группа больных состоит из 103 пациентов, из которых 26 имеют раннюю стадию этого заболевания. Обозначены основные параметры, по которым проводится оценка состояния больных в процессе лечения (клинические, инструментальные,

лабораторные), используемые индексы и тесты. Подробно описана проводимая комплексная терапия. Представлен план фармакоэкономического исследования, обозначены основные параметры, используемые для оценки экономических затрат в ходе терапии ОА. Описаны статистические методы и критерии, использованные для подтверждения значимости полученных результатов.

Главы 3 и 4. Эти главы содержат описание диссертационного исследования.

В главе 3 диссертант приводит данные сравнения группы пациентов с «ранним» ОА (n=26) и «развернутым» ОА (2-3 рентгенологическая стадия, n=77) по клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам. Согласно полученным результатам, пациенты с ранней стадией ОА имеют менее выраженную боль, функциональные нарушения, признаки синовита и др. клинических проявлений поражения коленного сустава. У них отмечаются меньшие показатели индекса WOMAC (боль, скованность, нарушение функции и общий), а также реже встречаются коморбидные заболевания.

В этой же главе диссертант описывает результаты комплексной терапии больных ОА, включавшей НПВП, локальную инъекционную терапию (ГК, ГлК), СМП (хондроитин сульфат или комбинацию глюкозамина и хондроитина). Хотя во всех трех группах отмечалось статистически достоверное улучшение, наилучший результат был показан у пациентов с ранней стадией ОА. Так, «отличный» результат (с точки зрения пациентов) был отмечен у 61% больных группы 1, 43% - группы 2 и лишь 26% - группы 3.

В главе 4 описывается фармакоэкономический анализ использованной терапии. Подробно разбираются прямые и косвенные затраты на лечение, связанные как с ценой препаратов, так и необходимостью применения дополнительных анальгетиков, внутрисуставных инъекций ГК и ГлК, лечением возникших осложнений. В результате, показано экономическое

преимущество терапии при ранних стадиях ОА. Так, затраты на лечения больных первой группы в среднем составляли 17055, второй – 55718, третьей – 80893,2 сомони. Также было показано фармакоэкономическое преимущество при использовании в качестве СМП хондроитина сульфата, в сравнении с применением комбинации глюкозамина и хондроитина.

Глава 5. Представляет обсуждение полученных в ходе проведения диссертационной работы данных. Диссертант сопоставляет результаты собственного исследования и данные зарубежных источников, доказывая значимость и оригинальность своих выводов. В первую очередь, это касается различия клиники «раннего» и «развернутого» ОА, более эффективного лечения ОА на ранних стадиях и фармакоэкономического обоснования применения комплексной противоревматической терапии, включающей СМП (хондроитин сульфат).

Завершают диссертацию 5 выводов и рекомендации по практическому использованию результатов исследования, которые соответствуют поставленным в диссертационной работе задачам, обоснованы и аргументированы полученными автором результатами.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию. Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на 66-й и 67-й ежегодных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2019-2021 гг.), XV-XVI научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2020-2021 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (21.06. 2022 г., №4).

Основные положения, материалы и методы, результаты, выводы и практические рекомендации диссертации полностью представлены в автореферате. Диссертация написана хорошим литературным языком, хорошо структурирована, читается легко и с интересом.

Имеется ряд небольших замечаний стилистического характера. Так, в главах, посвященных результатам, проводится обсуждение полученных данных. Это обсуждение было бы целесообразно перенести в соответствующие части диссертации (литературный обзор, обсуждение результатов). Можно было бы рекомендовать несколько сократить объем выводов, сделав их компактнее.

Однако эти замечания не имеют принципиального характера и несколько не снижают значимость и научную ценность настоящей работы.

Хотелось бы задать автору два вопроса, связанные с настоящей работой:

1. У многих больных с 3 стадией ОА, несмотря на лечение сохранялась боль и нарушение функции суставов. Проводилось ли этим пациентам эндопротезирование коленного сустава?

2. Считаете ли Вы целесообразным применять регулярные курсы внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты у больных с ранним ОА для предупреждения его прогрессирования?

Заключение

Диссертационная работа Давлатзода Аслама Давлата «Клинико-фармакоэкономический анализ и оценка эффективности комплексной терапии первичного остеоартрита коленных суставов, основанной на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ё.У. Саидова, представляется законченным научно-квалификационным трудом, который решает актуальные задачи: выделение клинических особенностей ранней и развернутой стадии остеоартрита, персонификация фармакотерапии остеоартрита в зависимости от его варианта и стадии, обоснование активной тактики ранних стадий остеоартрита, фармакоэкономическое обоснование применения комплексной терапии остеоартрита на ранних стадиях с обязательным назначением использованием структурно-модифицирующих

препаратов, что вносит существенный вклад в развитие данного направления медицинской науки.

По своей актуальности, уровню проведения исследования, достигнутой научной новизне и значению для практического здравоохранения диссертационная работа Давлатзода Аслама Давлата полностью соответствует требованиям 3 п. 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, 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.

Официальный оппонент:

Начальник отдела воспалительных заболеваний суставов
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,
доктор медицинских наук



А.Е. Каратеев

Подпись начальника отдела воспалительных заболеваний суставов
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.
Насоновой», доктора медицинских наук А.Е. Каратеева заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой»
Кандидат медицинских наук

О.А. Никитинская

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Адрес: 115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 34А.

Тел: +7 (495) 109-21-77

E-mail: nauka@irramn.ru; **Website:** www.rheumatolog.su

препаратов, что вносит существенный вклад в развитие данного направления медицинской науки.

По своей актуальности, уровню проведения исследования, достигнутой научной новизне и значению для практического здравоохранения диссертационная работа Давлатзода Аслама Давлата полностью соответствует требованиям 3 п. 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, 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.

Официальный оппонент:

Начальник отдела воспалительных заболеваний суставов
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,
доктор медицинских наук



А.Е. Каратеев

Подпись начальника отдела воспалительных заболеваний суставов
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.
Насоновой», доктора медицинских наук А.Е. Каратеева заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой»
Кандидат медицинских наук

О.А. Никитинская

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
Адрес: 115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 34А.
Тел: +7 (495) 109-21-77
E-mail: nauka@irramn.ru; **Website:** www.rheumatolog.su