

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

академика РАН, доктора медицинских наук,  
профессора Мазурова Вадима Ивановича  
на диссертационную работу Стародубцевой Ирины Александровны  
«Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия  
вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии», представленную  
к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальности 14.01.04 – внутренние болезни

### Актуальность исследования

Вторичный остеоартроз (ОА) относится к дегенеративным заболеваниям суставов, формирующимся на фоне достаточно широкого перечня болезней, в том числе травм. Развитие его на фоне ревматоидного артрита (РА) существенно ухудшает течение основного заболевания, что ведет к снижению качества жизни и ранней инвалидизации больных. Известно, что лечение РА направлено на достижение стойкой ремиссии. Однако она достигается у 30% пациентов с РА несмотря на успехи в современной комплексной терапии этого заболевания. При этом сохраняющийся болевой синдром у больных РА во многом может быть связан не только с основным заболеванием, но и с вторичным ОА. В связи с этим изучение стратегии ведения пациентов с сочетанной патологией, включающей системное аутоиммунное заболевание – РА и локальный воспалительный процесс в коленных суставах, – гонартроз, имеющие в основе клинических проявлений суставной синдром, является актуальной проблемой для клинической медицины.

Известно, что провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  занимают центральное место в развитии синовиального воспаления при РА и ОА. Повышенная продукция цитокинов также ассоциирована с увеличением риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), ведущих к формированию тяжелых сердечно-сосудистых поражений и высокой летальности. В этой связи, большой научно-практический интерес представляет не только изучение цитокинового статуса у больных РА в сочетании с вторичным ОА, но и разработка терапевтической стратегии

с применением эффективных и безопасных препаратов с антицитокиновым действием в условиях коморбидности.

В работе Стародубцевой И.А. также затронуто перспективное направление, касающееся изучения биомаркера хрящевой ткани – олигомерного матричного протеина хряща (COMP). Проведено достаточное количество исследований, посвященных изучению патогенетической роли COMP при РА и ОА, в которых данный показатель рассматривается в качестве достоверного индикатора метаболических изменений в хрящевом матриксе. Однако оценка этого биологического агента в качестве прогностического маркера и маркера эффективности лечения РА в сочетании с ОА ранее не проводилось.

Решению вышеизложенных актуальных проблем посвящена диссертационная работа И.А. Стародубцевой «Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии», научно-практическая значимость и актуальность которой не вызывает сомнений.

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

Основные положения работы, представленные автором, отличаются своей новизной. В результате эпидемиологического исследования установлена высокая распространенность вторичного ОА в когорте больных РА. Кроме того, выделены факторы риска его развития, связанные, прежде всего, с особенностями течения основного заболевания. Наиболее значимую роль играют: боль по ВАШ>50 мм, активность по DAS 28 и утренняя скованность>120 мин. Изучена частота и структура коморбидной патологии, представленная преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, с последующим мониторингом переносимости и безопасности проводимой терапии.

Впервые предложен новый терапевтический подход к лечению больных вторичным ОА на фоне РА. При этом впервые показана эффективность применения диацереина в комплексном лечении больных РА в сочетании с ОА, что доказывается не только улучшением течения основного заболевания, улучшением клинико-

функционального статуса больных и повышением качества их жизни, но и снижением провоспалительных маркеров (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СОМР) в периферической крови. Научный приоритет и новизна предложенного терапевтического подхода защищены патентом РФ на изобретение №2476213

Все результаты диссертационной работы, положения и выводы научно обоснованы и соответствуют области исследования по оценке распространенности, факторов риска, клинико-функционального статуса и подходов к терапии, а также анализу безопасности лечения на фоне коморбидной патологии. Методический уровень исследования можно оценить как высокий. Достоверность научных положений, выводов диссертационной работы обеспечена большим клиническим материалом: 620 больных РА, вошедших в эпидемиологическое исследование, и 248 больных вторичным ОА при РА, которым было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование в рамках мониторинга эффективности терапии и последующей оценкой отдаленных результатов.

По результатам изучения особенностей клинического течения вторичного ОА в сочетании с РА, а также анализа результатов применения нового терапевтического подхода разработан алгоритм ведения коморбидных пациентов.

#### Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение а практику

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают новизной и имеют большое практическое значение. В структуре коморбидной патологии у больных РА помимо вторичного ОА показана важная роль заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Особая ценность для науки и практики заключается в том, что в оценке риска развития вторичного ОА автор обосновывает необходимость учитывать особенности течения РА. При этом в проведенной работе убедительно показано, что риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с РА и ОА ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ). Особое внимание в диссертации уделено разработке стратегии лечения больных вторичным ОА при РА с позиций эффективности и безопасности. Обосновано применение нового

терапевтического подхода с использованием диацереина в комплексном лечении данной категории больных, оказывающего положительное влияние на течение РА и ОА.

Практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнения. На основании выделенных факторов риска: боль по ВАШ > 50 мм, утренняя скованность > 120 мин, а также высокая активность по DAS 28 можно прогнозировать развитие вторичного ОА у больных РА, что позволит своевременно назначать адекватную терапию. Оценена диагностическая ценность хрящевого биомаркера (олигомерного матриксного протеина хряща) сыворотки крови, который может быть использован в мониторинге эффективности проводимой терапии. Автором разработан принципиально новый терапевтический подход к лечению коморбидного пациента с РА в сочетании с ОА, включающий применение курса лазерной терапии и диацереина на фоне приема метотрексата. У больных, получавших комплексное лечение через 6 месяцев наблюдалось улучшение функционального статуса коленных суставов по индексу KOOS, снижение активности РА по индексу DAS - 28, уменьшение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и уровня СОМР, а также повышение качества жизни пациентов. Применение данного алгоритма ведения больных РА с ОА позволяет уменьшить потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах, что дает основание рекомендовать включение диацереина в комплексное лечение не только с позиции эффективности, но и безопасности в отношении сопутствующей патологии.

Результаты работы могут быть использованы в последипломном образовании врачей, а также рекомендованы к внедрению в широкую клиническую практику стационарных и амбулаторных учреждений здравоохранения терапевтического профиля.

Полнота изложения основных результатов  
диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, из них 20 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных

материалов диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук, получен 1 патент Российской Федерации на изобретение № 2476213. Результаты работы доложены на конференциях, конгрессах и съездах всероссийского и международного уровня.

#### Оценка содержания работы

Диссертация представлена в традиционном стиле, изложена на 272 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, включающих клиническую характеристику пациентов, методы исследования, собственные результаты, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 447 источников, в том числе 140 отечественных и 307 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 73 рисунками. Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи работы сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость. Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Автором показано глубокое знание предмета исследования, проведен всесторонний анализ широкого перечня источников научной литературы, позволяющий в полной мере представить состояние проблемы коморбидности в клинике внутренних болезней и оценить возможности современной терапии сочетания остеоартроза и ревматоидного артрита.

В главе «Материалы и методы» отражены основные этапы исследования, охарактеризованы группы больных, а также описан используемый комплекс клинико-лабораторного анализа с указанием методик их определения, включая современный хрящевой биомаркер (COMP) и цитокиновый профиль. Группа контроля включала 80 здоровых лиц. Описание статистических процедур представлено достаточно полно и ясно. Оно свидетельствует о широте спектра используемых методов и адекватности их поставленным задачам.

В ходе работы оценена распространенность вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом и факторы риска его развития. Высокая активность заболевания по DAS 28, утренняя скованность > 120 мин, боль по ВАШ > 50 мм отнесены к факторам риска формирования вторичного ОА на фоне РА.

Более 50% больных РА имели 2 и более коморбидных заболевания. Помимо вторичного ОА у 65% пациентов диагностировали гастрит, язвенную болезнь желудка

и двенадцатиперстной кишки, в 40% случаев установлена сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца). По результатам корреляционного анализа установлена достаточно уверенная зависимость маркеров сердечно-сосудистой патологии и уровня цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ).

В рамках клинического этапа исследования при изучении уровня цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и олигомерного матриксного протеина хряща (СОМР) в сыворотке крови больных РА с вторичным ОА установлено достоверное повышение показателей по сравнению с группой контроля. При этом по результатам моделирования, прослежена четкая взаимосвязь значений СОМР, ИЛ-1 и индекса активности РА – DAS 28.

Включение препарата с анти-ИЛ-1 эффектом в комплексное лечение пациентов РА в сочетании с ОА позволило добиться четырехкратного снижения уровня ИЛ-1, а также ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови через 6 месяцев терапии. Кроме того, отмечено уменьшение концентрации биомаркера СОМР. Понижение уровня лабораторных показателей в сыворотке крови на фоне лечения одновременно сопровождалось снижением активности РА по индексу DAS 28, а также улучшением клинического течения заболевания, и как следствие, повышением качества жизни. Применение курса лазерной терапии в сочетании с диацереином на фоне базисного лечения обладало некоторым преимуществом в отношении улучшения качества жизни по индексу HAQ. Положительный ответ на терапию, сопровождающийся снижением уровня олигомерного матриксного протеина хряща практически в 2 раза и цитокинового профиля, а также улучшение клинических параметров, позволяет рассматривать белок СОМР в качестве надежного биомаркера в мониторинге эффективности лечения.

Особое внимание в работе Стародубцевой И.А. уделено контролю безопасности терапии. Снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах на фоне предлагаемой комплексной терапии способствовало уменьшению отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

Достаточный объем клинического материала, использование современных методов исследования, а также стандартизированных подходов к оценке проводимого лечения, подробная статистическая обработка результатов позволили автору выполнить поставленные задачи. На основании клинико-лабораторного и

статистического анализа получены новые факты, представляющие большое значение в теоретическом и практическом плане.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с литературными источниками. В целом, в четвертой главе диссертации приведено обобщение и осмысление полученных результатов, анализируются основные положения диссертации.

Выводы обоснованы и логично вытекают из поставленных цели и задач исследования. Они полностью соответствуют полученным данным. Результаты исследования позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации, в которых предложена стратегия ведения пациентов РА в сочетании с вторичным ОА, направленная на достижение клинического улучшения больных, повышения их качества жизни, а также контроль безопасности терапии у коморбидных пациентов.

Автореферат диссертации и печатные работы полностью отражают основные положения и результаты проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации автора не возникает. Вместе с тем при рецензировании диссертации возникли следующие вопросы:

1. Какие общие механизмы нарушения цитокиновой регуляции имеются при ревматоидном артрите и вторичном гонартрозе?
2. Имелись ли различия в уровнях ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-а в зависимости от рентгенологической стадии гонартроза в группах обследованных пациентов?
3. Какие побочные эффекты комбинированной лекарственной терапии наблюдались в группах обследованных пациентов на протяжении всего периода лечения, и уменьшалась ли доза глюкокортикоидов на фоне применения диацереина?
4. Можно ли считать, что диацереин относится к таргетным препаратам в лечении гонартроза, и какое место он занимает в комплексной терапии остеоартроза?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Стародубцевой Ирины Александровны «Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой выполнено решение крупной научной проблемы в области внутренних болезней – разработки эффективной и безопасной стратегии ведения коморбидного пациента с вторичным остеоартрозом на фоне ревматоидного артрита. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9

Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной Правительством Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой терапии и ревматологии  
им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН  
доктор медицинских наук, профессор

В.И. Мазуров

«15» марта 2017 г.

Подпись д.м.н., проф. Мазурова В.И. заверяю:  
Проректор по науке и инновационной деятельности  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России



А.В. Силин

«16» марта 2017 г.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России Санкт-Петербург 191015,  
ул. Кирочная, д. 41 Тел: (812) 303-50-00  
Факс: (812) 303-50-35 E-mail: rectorat@szgmu.ru