

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук,  
профессора Шостак Надежды Александровны  
на диссертационную работу Стародубцевой Ирины Александровны  
«Клинико-функциональные особенности течения и комплексная  
терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии»,  
представленной к защите на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности  
14.01.04 – внутренние болезни**

### **Актуальность проблемы**

Интерес клиницистов к коморбидным заболеваниям у больных ревматологического профиля обусловлен их влиянием на течение и прогноз основного заболевания, качество жизни, а также выбор тактики лечения.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных заболеваний, снижающих трудоспособность и вызывающих укорочение продолжительности жизни из-за высокой частоты развития мультиморбидной патологии. Вторичный остеоартроз (ОА), атеросклероз, системный остеопороз относят к частым осложнениям РА.

Вторичный ОА помимо травматических, эндокринных и метаболических воздействий является также исходом воспалительного процесса. Именно хронический характер течения РА с выраженной тенденцией к прогрессированию деструкции суставов способствует развитию и прогрессированию вторичного ОА.

В патогенезе РА и ОА ведущую роль отводят провоспалительным цитокинам: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, индуцирующие синтез медиаторов, поддерживающих воспаление и способствующих разрушению суставов.

Одним из препаратов, основным патогенетическим действием которого является ингибирование синтеза ИЛ-1, является диацереин.

В настоящее время в литературе не приводятся результаты исследований, направленных на изучение фармакологического лечения пациентов, имеющих вторичный ОА с учетом коморбидной патологии.

Кроме того, не изучена распространенность вторичного ОА, факторы риска его развития на фоне «индексного» заболевания - РА.

Таким образом, актуальность, научная и практическая значимость диссертационной работы Стародубцевой И.А. «Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии» определяется безусловной важностью изучения распространенности вторичного ОА у больных РА, выявлении факторов риска его развития, а также оценки эффективности нового терапевтического подхода, предусматривающего применение комплексной терапии. Учитывая вышеизложенное, выбранная автором тема диссертационного исследования представляется, несомненно, актуальной и отвечает современным требованиям медицинской науки и практики в области внутренней медицины.

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

Достаточный объем выборки больных, включенных в эпидемиологический и клинический этапы исследования, тщательное и многоплановое обследование пациентов по единому протоколу, использование актуальных методов статистической обработки позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов, обоснованности и объективности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации. Материал и методы исследования вполне достаточны для выполнения поставленных задач.

Результаты диссертационной работы основаны на комплексном многостороннем обследовании больных с использованием современных методов, оценивающих клинико-функциональный статус, а также лабораторные показатели. Принципиально новым явилось также изучение уровня хрящевого биомаркера сыворотки крови больных вторичным ОА при РА, проведен мониторинг показателя на фоне лечения. Данный комплекс

диагностических мероприятий позволил детально изучить функциональное состояние, клиническое течение, а также тяжесть дегенеративно-дистрофических и воспалительных процессов больных вторичным ОА при РА, оценить эффективность и безопасность терапии с учетом заболеваний внутренних органов.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и полностью соответствует области исследования, в которой она проводилась.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику**

Научная новизна и практическая ценность диссертационной работы автора заключается в том, что проведено изучение распространенности вторичного ОА у больных РА, оценены факторы риска его развития. С целью анализа безопасности и переносимости терапии изучен характер коморбидной патологии у больных РА. Впервые предложен новый терапевтический подход, включающий применение диацереина в комплексном лечении вторичного ОА у больных РА. Автором доказана необходимость комплексной терапии больных РА с вторичным ОА с целью улучшения функционального статуса и повышения качества жизни пациентов. В рамках диссертационной работы проведена оценка отдаленных результатов применяемой терапии.

Используемые автором клинико-лабораторные критерии эффективности лечения позволяют проводить мониторинг эффективности терапии, в том числе, с использованием современного хрящевого биомаркера – олигомерного матриксного протеина хряща. Установлена умеренная корреляционная взаимосвязь белка COMP и индекса функциональной активности коленного сустава KOOS.

Практическая значимость диссертационной работы находит свое отражение в раннем выявлении признаков вторичного ОА у больных РА, учитывая факторы риска его развития.

Обосновано включение диацереина в комплексное лечение больных РА с вторичным ОА, что позволяет не только улучшить клинико-функциональное состояние пациентов на этапе лечения, но и сохранить полученный результат в отдаленном периоде.

Помимо вторичного ОА у больных РА оценена структура коморбидной патологии: частота и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также распространенность и характер гастроэнтерологической патологии. Проведен контроль не только эффективности и безопасности, но и переносимости терапии с учетом сопутствующих заболеваний.

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

По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, включая 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 на изобретение. Опубликованные печатные работы в полной мере отражают основные положения диссертации. Результаты исследования неоднократно докладывались на всероссийских и международных съездах, конференциях и конгрессах терапевтического и ревматологического профилей.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация имеет традиционную структуру. Работа изложена на 272 страницах компьютерного текста. Включает 4 главы, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа подробно и детально иллюстрирована 73 рисунками и 23 таблицами.

В целом, диссертация написана хорошим литературным языком, показывает глубокую эрудицию автора в рассматриваемой проблеме.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, ясно сформулирована цель исследования и четко поставлены его задачи.

Обширный обзор литературы основан на изучении 447 источников: 140 отечественных и 307 зарубежных. Автором проведен анализ проблемы коморбидности в современной литературе у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, в том числе освещен вопрос вторичного ОА. Отражено достаточно полное представление о вторичном ОА и причинах, которые могут способствовать его развитию. В работе проанализированы исследования, касающиеся клинической и патогенетической эффективности применения диацереина в лечении ОА, а также приведены данные об эффективности применяемых в настоящее время медикаментозных и немедикаментозных методах лечения ОА и РА.

Диссертация оригинально методологически выстроена, выполнена на основе анализа достаточно большого объема клинического материала, включающего 620 больных, РА, вошедших в эпидемиологическое исследование, и 248 больных вторичным ОА при РА, которые были разделены на 4 группы. Представлена подробная клиническая характеристика пациентов, четко изложены критерии включения и исключения из исследования, что дает полное представление об обследуемых больных. Все пациенты анализировались по единому протоколу в 4 контрольных точках: исходно во время госпитализации, через 2 недели по окончании стационарного лечения, на амбулаторном этапе при очных визитах через 3 и 6 месяцев, а также в отдаленном периоде.

Методы исследования полностью соответствуют цели и достаточны для решения всех поставленных задач. Комплексное обследование пациентов осуществлялось с использованием клинико-лабораторных показателей в соответствии со стандартами, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России. Кроме того, проводили анализ реакций оксидативного стресса,

изучали уровень хрящевого биомаркера, а также цитокиновый профиль. Достаточно подробно описаны методики и все этапы биохимического исследования сыворотки крови больных. Автором применялись методы самооценки больными уровня функционального статуса и качества жизни по валидированным индексам. Статистическая обработка результатов исследования выполнена на современном уровне.

Переходя непосредственно к анализу полученных результатов, следует отметить раздел, в котором представлено эпидемиологическое исследование, в рамках которого проведена оценка распространенности вторичного ОА у больных РА. У 71 % больных РА выявлен вторичный ОА. Особое внимание уделено оценке факторов риска развития вторичного ОА. Согласно результатам логистической регрессии, выделены наиболее значимые из них: боль по ВАШ > 50 мм, высокая активность по DAS 28, продолжительность утренней скованности > 120 мин, в/ суставное введение ГКС и др.

В структуре коморбидной патологии среди заболеваний сердечно-сосудистой системы артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и ишемическая болезнь сердца диагностированы в 42%, 33% и 30% случаев соответственно. Более 50% больных имели заболевания желудочно-кишечного тракта. По результатам корреляционного анализа риск развития кардиологической патологии возрастал наряду с повышением уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 сыворотки крови.

Автором обосновано применение антагониста интерлейкина-1 в комплексном лечении вторичного ОА у больных РА на фоне базисной терапии основного заболевания. Установлено, что применение диацереина в течение 6 месяцев способствует не только уменьшению болевого синдрома, улучшению функционального статуса и качества жизни по индексам HAQ и KOOS, но и снижению активности основного заболевания по DAS 28. Клиническое улучшение сопровождается снижением уровня маркеров воспаления, включая провоспалительные цитокины, и хрящевого



биомаркера - олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотки крови больных вторичным ОА при РА.

Несомненным достоинством работы является изучение содержания хрящевого биомаркера в сыворотке крови больных вторичным ОА при РА, а также анализ взаимосвязи с клиническими и лабораторными показателями по данным моделирования и корреляционного анализа.

Завершает диссертацию логично написанное обсуждение, в котором полученные результаты проанализированы, обобщены и сопоставлены с современными литературными данными. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы, аргументированы и логично вытекают из основных результатов исследования. Автором даны четко сформулированные практические рекомендации, которые, по существу, являются руководством по комплексному ведению больных вторичным ОА при РА.

В целом диссертационная работа Стародубцевой И.А. изложена хорошим литературным языком, отличается актуальностью поставленных задач, их своевременностью, тщательным и методически правильным анализом достаточного объема клинического материала, большим объемом проведенных исследований, современной статистической обработкой результатов, достоверностью и обоснованностью выводов. Диссертация иллюстрирована достаточным количеством рисунков и таблиц.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

И все же хотелось бы услышать мнение автора по следующим вопросам:

1. Чем вторичный остеоартроз у больных ревматоидным артритом отличается от первичного остеоартроза в одинаковых возрастных группах?
2. Какова роль олигомерного матриксного протеина хряща в развитии и прогрессировании остеоартроза различных форм?

## Заключение

Таким образом, диссертация Стародубцевой Ирины Александровны «Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии», выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора Васильевой Л.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы, имеющей существенное научное и практическое значение для внутренней медицины. По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Стародубцевой Ирины Александровны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### Официальный оппонент:

заведующий кафедрой факультетской  
терапии им. акад. А.И. Нестерова  
лечебного факультета ФГБОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава Российской Федерации,  
Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

*Шостака*

Н.А. Шостака

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора Шостака Н.А. удостоверяю



ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, Тел.: +7 (495) 434-14-22,  
тел./факс: +7 (499) 237-69-48  
e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), [n.shostak44@mail.ru](mailto:n.shostak44@mail.ru)