

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Сороцкой Валентины Николаевны на диссертационную работу И.А. Стародубцевой «Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность проблемы

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) характеризуются постоянно нарастающей распространенностью, склонностью к хронизации и неуклонному прогрессированию. Основную часть ревматологических заболеваний из группы БКМС составляют пациенты с остеоартрозом (ОА) – свыше 4 млн. С увеличением возраста пациентов почти вдвое возрастает распространенность ОА и ревматоидного артрита (РА) с частотой в общей популяции 0,5-2%. Современные диагностические возможности позволяют выявлять у пациентов несколько хронических заболеваний. В этой связи, в клинике внутренней медицины все чаще используют понятие «коморбидность». Согласно результатам многочисленных исследований, в структуре коморбидной патологии у больных РА ведущие позиции занимают заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Среди внутрисуставных осложнений диагностируют ОА. Вторичный ОА, являющийся исходом различных патологических состояний, включая ревматоидный артрит, мало изучен. Следовательно, цели и задачи исследования, сформулированные в диссертационной работе И.А. Стародубцевой, актуальны и своевременны.

У здоровых лиц в сыворотке крови обнаруживают низкий уровень ИЛ-1 β . Повышенная концентрация ИЛ-1 наблюдается у пациентов РА, ОА, что

свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, на катаболизм хряща, субхондральной кости, что выдвигает его на роль мишени в терапевтической стратегии. Широко применяемый в клинической практике в лечении пациентов ОА и рекомендованный в качестве безопасного средства с учетом коморбидного фона диацереин обладает ингибирующим действием на выработку и активность ИЛ-1.

Вышесказанное предопределяет необходимость проведения исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности диацереина в лечении больных вторичным ОА при РА.

Научная новизна

Научная новизна исследования автора состоит в том, что изучена частота и выделены факторы риска развития вторичного ОА у больных РА. Анализ структуры коморбидной внесуставной патологии позволил оценить безопасность и переносимость терапии. Впервые разработанный автором новый терапевтический подход, предусматривающий применение диацереина в комплексном лечении больных вторичным ОА при РА, позволил улучшить клиническое течение заболевания и повысить качество жизни больных. Изучение динамики функциональных индексов на фоне лечения и анализ современного хрящевого биомаркера – олигомерного матриксного протеина хряща сыворотки крови позволило дополнить уже имеющиеся критерии эффективности, применяемые в мониторинге ответа на лечение. Улучшение клинического течения заболевания на этапе лечения было отмечено и в отдаленном периоде. Таким образом, научная новизна исследования не вызывает сомнения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных с диссертации

В своей работе автор использовал комплексный подход к решению поставленных в исследовании задач, что позволило получить обоснованные результаты. Исследование выполнено на современном научном уровне, свидетельствующем о высокой квалификации автора в области исследования. Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается адекватностью использованных в работе методических подходов, а также большим объемом материала – в клинический этап исследования включено 248 больных РА с вторичным ОА.

Автор применил современные методы статистической обработки материала, что также обеспечивает достоверность полученных результатов и подтверждает обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Все результаты диссертационной работы, положения и выводы соответствуют области исследования, в которой она проводилась.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Диссертация Стародубцевой И.А. представляет собой цельную, законченную научную работу, посвященную актуальной проблеме внутренней медицины – изучению клинических проявлений у больных вторичным ОА при РА, а также повышению эффективности лечения путем применения диацереина в комплексном лечении с учетом коморбидной патологии.

Научное значение работы заключается в том, что впервые установлена высокая распространенность вторичного ОА у больных РА. Доказано влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов на риск развития вторичного ОА у больных РА.

Научно обоснована эффективность применения антагониста интерлейкина-1 в комплексном лечении больных вторичным ОА при РА.

Практическое значение работы заключается в выявлении факторов риска развития вторичного ОА у больных РА: активность РА, особенно в дебюте заболевания, боль по ВАШ > 50 мм, а также продолжительность утренней скованности. Вышеперечисленные факторы позволят идентифицировать больных РА с вероятным вторичным ОА.

Изучение содержания хрящевого биомаркера в сыворотке крови имеет не только диагностическую ценность у больных вторичным ОА при РА, но и может быть использованы в мониторинге эффективности лечения.

Результаты настоящего исследования могут быть рекомендованы к внедрению в учебный процесс медицинских вузов и лечебную практику учреждений терапевтического и ревматологического профиля.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материалы диссертации представлены в 46 печатных работах, из них 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 7 тезисов в рецензируемых зарубежных изданиях. Получен патент РФ на изобретение.

Оценка содержания работы

Исследование проведено в соответствии с современными научными требованиями. Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 73 рисунками. Список литературы представлен 140 отечественными и 307 зарубежными источниками.

Во введении освещены общие положения рассматриваемой проблемы, определена научная новизна и практическая значимость работы, что подчеркивает необходимость проведенного автором исследования. Цели и

задачи диссертации сформулированы корректно. Основные положения, выводы и практические рекомендации логично завершают суть работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, отличается полнотой и аналитическим характером. В главе 1 подробно рассмотрены вопросы, касающиеся коморбидных заболеваний у больных РА и ОА. Особое внимание уделено проблеме вторичного ОА на фоне РА. Кроме того, проанализированы подходы к диагностике и лечению больных ОА и РА.

Для решения поставленных задач на первом этапе работы автором проанализированы результаты обследования 620 больных РА. В ходе исследования оценена не только распространенность, но и выделены факторы риска развития вторичного ОА.

В клиническое исследование вошли 248 больных РА с вторичным ОА. Все больные были рандомизированы на 4 сопоставимые группы в строгом соответствии критериям включения и исключения. В результате сравнительного анализа изучали эффективность применения диацереина в дозе 50 мг 2 раза в день в комплексе с лазерной терапией в лечение вторичного ОА при РА на базисной терапии основного заболевания. Эффективность лечения оценивали преимущественно через 3 и 6 месяцев терапии.

В рамках диссертационного исследования сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и гиперхолестеринемия диагностированы в 42%, 30% и 33% случаев, патология желудочно-кишечного тракта – у 65% пациентов. Учитывая коморбидную патологию, в группах больных, получавших диацереин в комплексном лечении, отмечена хорошая переносимость терапии, по мнению врача и пациента. Автор указывает на снижение потребности в НПВП в данных группах, что является одной из причин хорошей переносимости и безопасности предлагаемой терапии.

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая изучение

хрящевого биомаркера сыворотки крови и уровень провоспалительных цитокинов. Оценка активности основного заболевания (РА) и функциональных нарушений суставов проводилась в соответствии со стандартными методиками.

К несомненным достоинствам диссертационной работы следует отнести тщательный анализ собственных результатов, а также их четкое и наглядное представление. Данные исследования отражены преимущественно в виде рисунков, что значительно облегчает восприятие.

Взаимосвязь изучаемых клинико-лабораторных показателей установлена по результатам корреляционного анализа и моделирования. Уровень олигомерного матричного протеина хряща умеренно коррелирует с функциональным индексом KOOS, а также связан с маркерами воспаления – ИЛ-1 и DAS 28.

Согласно полученным результатам, выявлена высокая частота вторичного ОА у больных РА. По данным регрессионного анализа, выделены наиболее весомые факторы риска развития вторичного ОА у больных РА.

Установлено, что 6 – месячный курс комплексного лечения вторичного ОА у больных РА с применением диацереина на фоне базисной терапии повышает функциональный статус и качество жизни больных по данным опросника HAQ, а также способствует снижению активности основного заболевания.

Диссертацию завершает обсуждение, которое написано логично, интересно, автор обобщает весь изложенный ранее материал, сопоставляет с имеющимися данными литературы. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам. Полученные результаты позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

Основные результаты диссертации неоднократно доложены на тематических конгрессах, симпозиумах, съездах, проводимых в России и за рубежом, в силу чего прошли широкую апробацию.

Печатные работы и автореферат полностью отражают все основные положения диссертации.

В ходе знакомства с содержанием работы возник ряд замечаний: в единичных случаях рисунки отражают данные таблицы, также в тексте иногда встречаются стилистические погрешности и неточности.

Вопросы, возникшие в результате анализа диссертационной работы:

- 1) Оценка больных с точки зрения функциональных индексов WOMAC и Лекена разрабатывалась для первичного остеоартроза. Насколько возможно их применение для анализа функционального статуса и эффективности терапии у пациентов вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите?
- 2) Как Вы можете объяснить достижение эффективности проводимой терапии через 6 месяцев комплексного лечения в группах больных, получавших дилацереин?

Указанные вопросы и замечания никак не сказываются на достоверности полученных результатов и выводов, научной значимости и завершенности научного труда. Общая оценка представленной работы положительная.

Заключение

Таким образом, диссертация Стародубцевой И.А. «Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Л.В. Васильевой, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной проблемы в области внутренней медицины – определение особенностей клинического

течения и разработка подходов к терапии больных вторичным остеоартрозом на фоне коморбидной патологии.

Диссертационная работа Стародубцевой Ирины Александровны по актуальности проблемы, форме изложения и содержанию, поставленных и решенных цели и задач, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Профессор кафедры внутренних
болезней Медицинского института
ФГБОУ ВО «ТулГУ»,
доктор медицинских наук

В.Н. Сороцкая

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сороцкой В.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ТулГУ»



10 марта 2017г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тульский государственный университет»
300012 Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92;
+7(4872) 35-34-44; факс +7(4872) 35-81-81;
+7910 9447535; www.tsu.tula.ru
e-mail: info@tsu.tula.ru
svnreum1@rambler.ru