

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Наумова Антона Вячеславовича на диссертацию Широковой Ксении Юрьевны «Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

### Актуальность работы

Изучение проблемы остеоартрита у коморбидных больных вызывает равнозначный интерес не только у профессиональных исследователей, но и у практических врачей большинства специальностей. Это обусловлено и распространенностью проблемы, и значительными трудностями в достижении целей терапии, при кажущейся простоте лечебного алгоритма.

Собственные исследования демонстрируют, что среди поликлинического контингента больных, практически 80% имеют хроническую боль в суставах, связанную с ОА. Традиционно, лечебная тактика складывается из препаратов группы НПВП, хондроитин сульфата и/или глюкозамина, в/с введения стероидов, редко гиалуроната натрия. Наибольшей проблемой ОА в терапевтической практике является высокая приверженность больных к препаратам группы НПВП, обусловленной кратковременным, симптоматическим эффектом, и, приводящей к беспорядочному приему и развитию не желательных эффектов. И если в прошлом столетии, в основном, обсуждение не желательных эффектов терапии НПВП складывалось лишь в отношении гастробезопасности, то сегодня – на первый план вышла кардиобезопасность НПВП. Проблема усугублена и влиянием самого феномена боли, вследствие симпатoadреналовых реакций органов, на течение сердечно-сосудистой патологии.

Отдельный, научно-практический интерес, представляет течение ОА у больных с ожирением и СД 2 типа. Практический аспект терапии суставного синдрома, у данной категории больных, всегда чрезвычайно сложен, поскольку представлен сложным генезом формирования самой боли. У больных с СД 2 типа нейропатический компонент боли выходит на первый план, и требует совсем иной тактики ведения больных. А у больных с ожирением, исследователи до сих пор спорят, что является главной доминантой болевых ощущений: повреждение ткани сустава или совокупность медиаторов, продуцируемых адипоцитами. Это вносит определенные сложности в планировании лечебной стратегии больных, поскольку требует системного подхода к лечебной тактике.

СД 2 типа и избыточная масса тела – являются патогенетическими событиями, вызывающими синдром системного воспаления, который, в последствии, определяет прогрессирование самих нозологий, и увеличение числа патологий в коморбидности. Прогрессирование ОА при них, также определяется взаимодействием медиаторов воспаления из пораженного сустава и медиаторами системного воспаления.

Диацереин, синтетическое производное ацетилированного реина, способен замещать рецепторы к ИЛ-1, тем самым снижая провоспалительный потенциал данного цитокина, что, в свою очередь, снижает уровень воспаления и деградации в тканях сустава, приводя к клиническому улучшению. Еще больший интерес к диацереину вызвала работа A.G. Toriga et al. (2015), продемонстрировавшая в эксперименте, способность диацереина снижать экспрессию генов и ИЛ-6 и транскрипционных белков, отвечающих за запуск синтеза всей панели провоспалительных медиаторов. Что, в клиническом аспекте, сопровождается снижением процессов деградации тканей (был изучен миокард после экспериментального инфаркта миокарда).

Приведенные сведения свидетельствуют о чрезвычайной актуальности изучения клинических подробностей фармакотерапевтического эффекта диацереина у больных с СД 2 типа и ожирением.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений. Это обусловлено и выбором тяжелых коморбидных больных (с

ожирением и СД 2 типа), и сложностями в достижении терапевтических целей при метаболическом фенотипе остеоартрита. Большинство проведенных клинических исследований, изучающих эффективность и безопасность диацереина, исключали коморбидных больных с избыточной массой тела. А учитывая, практически тотальную распространенность ОА при коморбидности, вопрос клинической фармакологии диацереина, у данной категории больных, оставался открытым. В диссертационной работе К.Ю. Широковой проведен детальный, динамический анализ клинических характеристик больных с ОА и коморбидностью на терапии диацерином. Установлено отсутствие не желательных метаболических эффектов диацереина при СД 2 типа, при тенденции к лучшему гликемическому контролю. Выявлено увеличение внутриклеточной гидратации и увеличение активной клеточной массы тела, при ОА и ожирении, в т.ч. в сочетании с СД 2 типа, что свидетельствует о снижении липотоксичности на фоне терапии диацерином. Этот факт впервые описан в представленной работе.

Аспект исследования, оценивающий характеристики артериальной стенки при терапии диацерином, также демонстрирует научную новизну. В ходе исследований автором установлено, что у больных с изолированным ожирением диацереин улучшает показатели эластичности артерий (оценена скорость распространения пульсовой волны), а у больных с СД 2 типа – нет. Следует подчеркнуть, что данный аспект фармакодинамики диацереина изучен впервые.

Несомненный научный интерес вызывает исследование антиоксидантных свойств диацереина, методом контроля нитрат-ионов в плазме крови. Этот эффект диацереина не исследовался в предшествующих работах, а теоретические сведения получены из фундаментальных исследований в стекле и с лабораторными животными.

### **Научная и практическая значимость работы**

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации вносят существенный научный вклад в понимании патогенеза ОА при метаболическом фенотипе и фармакодинамики диацереина у данной категории больных. Полученные данные позволяют персонафицировать технологии терапевтической помощи при ОА с

коморбидностью. Таким образом, они могут быть использованы в качестве теоретического и практического обоснования выбора препарата для терапии пациентов с ОА с преимущественным поражением коленных суставов с коморбидностью по ожирению и сахарному диабету 2 типа.

Результаты работы внедрены в практику работы терапевтического, ревматологического и поликлинического отделений ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №3», терапевтического и поликлинического отделений ГУЗ ЯО «Клиническая больница №9» г. Ярославля, ревматологического и поликлинического отделений, эндокринологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», терапевтического и ревматологического отделений ОГБУЗ «Городская больница г. Костромы», терапевтического отделения ОГБУЗ «Костромской областной госпиталь для ветеранов войн», а также используются при обучении студентов, клинических ординаторов и интернов на кафедрах терапии ЯГМУ.

#### **Степень обоснованности основных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточный объем изученной отечественной и зарубежной литературы и общего количества пациентов, комплексный подход и использование современных методов проведенных исследований позволили автору сделать достоверные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Статистическая обработка материала выполнена при помощи программ Primer of Biostatistics и Statistica, согласно современным принципам обработки полученного в исследовании материала, что не вызывает сомнений в правильности полученных результатов. Выявленные в процессе диссертационного исследования закономерности логически подводят к практическим рекомендациям по оптимизации терапии больных с остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа.

Материалы настоящего исследования обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях, опубликованы в 1 учебном пособии и 22 печатных работах, в том числе в 7 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность и оформление**

Работа изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 78 отечественных и 137 иностранных источников. Текст иллюстрирован 27 таблицами и 14 рисунками.

Во «Введении» обосновывается актуальность проблемы, указывается цель и задачи работы, ее научная новизна, выделены положения, выносимые на защиту, приводится практическая значимость исследования.

В «Обзоре литературы» на основании анализа достаточного количества исследований подробно описаны цитокиновые механизмы патогенеза ОА. Кроме того, в этом разделе рассматриваются современные средства с антицитокиновой активностью, применяемые для терапии поражений опорно-двигательного аппарата и коленных суставов в частности. Представленный анализ литературы убедительно показывает актуальность проблемы и необходимость проведения данного диссертационного исследования.

В главе «Материал и методы» подробно описан клинический материал, основанный на детальном клиническом обследовании 104 пациентов с ОА коленных суставов, имеющих коморбидную патологию (ожирение и сахарный диабет 2 типа), определены критерии включения и исключения из исследования. Используемые методики клинического анализа, шкалы и анкеты-опросники являются валидизированными и общепринятыми в данной области профессиональных исследований. Предложенные методы являются достаточно современными, информативными и позволяют полностью решить поставленные задачи.

В третьей главе продемонстрирована эффективность применения диацереина при ОА и коморбидности. На основании анализа проведенных исследований автор делает вывод, что у пациентов с ОА коленных суставов и сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа по ряду показателей выявлены преимущества лечения по сравнению с группой коморбидного ожирения, заключающиеся в более раннем наступлении улучшения и более благоприятном рельефе достигнутых значений.

Четвертая глава диссертации посвящена влиянию терапии диацереином на углеводный и липидный обмен и состав тела у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа. Представленные данные демонстрируют, что применение диацереина у больных ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению, вызывает повышение уровня инсулина в крови, у лиц с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа – увеличение концентрации С-пептида, снижение препрандиальной гликемии, улучшение метаболического индекса и функциональной способности  $\beta$ -клеток.

В пятой главе автором проведен анализ влияния терапии диацереином на маркеры сосудистого поражения у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа. Выявлены положительные изменения в клиническом состоянии путем определения концентрации нитрат-ионов, что может быть применено в качестве дополнительного лабораторного контроля эффективности терапии диацереином.

Шестая глава содержит обсуждение полученных результатов, в котором суммированы выявленные особенности и проведено их сравнение с имеющимися на сегодняшний день данными научной литературы.

По результатам исследования сделаны логично-обоснованные выводы, соответствующие поставленным задачам и даны важные в научном и прикладном планах практические рекомендации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации К.Ю. Широковой на тему «Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа» написан в традиционном стиле и соответствует основным положениям диссертационной работы, достаточно полно отражая результаты исследования.

#### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

Остается дискуссионным вопрос номенклатуры в РФ. Общепринятым англоязычным термином является остеоартрит, в то время, как в РФ – остеоартроз. Целесообразность использования термина «остеоартроз» в научном исследовании вызывает некоторые сомнения, но не влияет на суть и новизну представленной работы.

Имеющиеся стилистические недочеты не отражаются на общей положительной оценке диссертационного исследования.

К диссертанту имеется ряд вопросов. Почему в анализ работы не включена группа сравнения, сопоставимая по коморбидности, но получающую терапию ОА без диацереина, для большей наглядности представленных результатов? Имеет ли научный смысл дополнительно исследовать снижение липотоксичности при применении диацереина? Как Вы объясните положительное влияние терапии диацереином на многие клинические показатели, в то время, как уровень С-реактивного белка, практически, не менялся?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Широковой Ксении Юрьевны «Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи для внутренних болезней по оптимизации и персонализации терапии больных остеоартритом с сочетанной патологией.

По актуальности поднятой проблемы, по примененному комплексу методов, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов диссертационная работа Широковой Ксении Юрьевны «Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа» полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от

21.04.2016 года № 335) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама Широкова К.Ю. заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «внутренние болезни».

Официальный оппонент:

профессор кафедры терапии, клинической фармакологии  
и скорой медицинской помощи федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

 Наумов Антон Вячеславович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru); [www.msmsu.ru](http://www.msmsu.ru)

Тел.: 8 (495) 609-67-00

Подпись профессора Наумова Антона Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования «Московский  
государственный медико-стоматологический  
университет имени А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

д.м.н.

*06.04.2017*



 Васюк Юрий Александрович