

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цурко Владимира Викторовича 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 темы диссертационной работы**

Остеоартроз является наиболее распространенной формой суставной патологии, которой страдает 10-12% населения планеты. По сведениям ревматологов Европы и США, на долю этого заболевания приходится до 69-70% всех ревматических болезней. По данным анкетирования 1912 специалистов (терапевты, ревматологи, неврологи и хирурги) районных поликлиник 25 городов Российской Федерации было установлено, что в среднем они консультируют от 2 до 5 пациентов с остеоартрозом в день, причем 73% врачей указали, что самой частой локализацией остеоартроза у этих пациентов являются коленные суставы. Поражение коленных суставов вызывает боль, ограничение подвижности в пораженных суставах, снижая при этом качество жизни больного, что, в свою очередь, ведет к повышению социальной и экономической нагрузки. Существует мнение, что в связи с увеличением средней продолжительности жизни к 2020 году остеоартроз может стать четвертой по частоте причиной инвалидности. Риск развития остеоартроза у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательного аппарата повышен в 7,7 раза, у лиц с избыточным весом — в два раза.

На сегодняшний день ведущим патологическим механизмом, который вызывает разрушение хряща, считается нарушение обмена протеогликанов — белков, составляющих основное вещество (матрикс) хряща. Сохранение

матрикса важно для хондроцитов, так как именно он образует биофизический «слой», через который и осуществляется питание суставных структур. Интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  являются провоспалительными цитокинами, и, если их активность не уравновешена, они способны индуцировать образование других веществ, таких как токсичные производные оксида азота или простагландин E<sub>2</sub>, являющиеся факторами развития воспаления. В таком случае, степень деградации хряща становится выше, чем активность его восстановления.

В настоящее время препараты для лечения остеоартроза можно разделить на две группы. Во-первых, это симптом-модифицирующие препараты, действующие быстро, уменьшающие боль и воспаление, к которым принято относить нестероидные противовоспалительные препараты, парацетомол, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды для внутрисуставного введения. И во-вторых, существует группа структурно-модифицирующих лекарственных средств, действующих достаточно медленно, но при этом сохраняющих эффект более длительное время, к которым прежде всего относятся хондроитина сульфат, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои и диацереин.

При этом в ряде случаев у больных с хроническими артрозами возникает необходимость постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. К сожалению, эта группа препаратов отличается выраженными побочными эффектами, проявляющимися, в первую очередь, в области пищеварительного тракта. А в связи с тем, что самая высокая распространенность остеоартроза наблюдается у лиц пожилого возраста, имеющих при этом сопутствующие заболевания, которые требуют медикаментозной терапии, это создает дополнительные сложности ведения такой категории пациентов. Поэтому поиски новой альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам для лечения артрозов по-прежнему остаются актуальными.

В имеющейся сегодня литературе немалое внимание уделено препаратам второй группы, к которым относится диацереин. В проведенных

исследованиях последних лет было показано, что препараты данной группы не только уменьшают выраженность симптомов остеоартроза, но и сдерживают его прогрессирование. Препараты второй группы более безопасны в плане развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, что особенно важно для больных, страдающих остеоартрозом и имеющих коморбидный фон, а таких пациентов с данной патологией в настоящее время большинство. Однако имеющиеся рекомендации по применению диацереина при остеоартрозе разработаны без учета возможного наличия у пациентов сопутствующего ожирения и сахарного диабета 2 типа, присутствие которых так или иначе оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарства. Это диктует необходимость дополнительного изучения клинико-метаболических аспектов применения данного лекарственного средства. Поэтому, избранная автором диссертационного исследования тема является действительно актуальной и представляет большой научно-практический интерес.

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

Научная новизна диссертационного исследования К.Ю. Широковой современна и актуальна, не вызывает сомнений. Впервые показано, что у пациентов с остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа, курсовое применение диацереина в дозе 100 мг в сутки в течение трех месяцев обеспечивает достоверное положительное клиническое действие с максимальной эффективностью к окончанию курса терапии. Установлено, что у больных остеоартрозом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа диацереин способствует улучшению нарушенных показателей углеводного обмена: снижает препрандиальную гликемию, увеличивает концентрацию С-пептида, улучшает метаболический индекс и функциональную способность  $\beta$ -клеток. Нежелательное воздействие диацереина на состояние углеводного и липидного обмена у больных ОА с

сопутствующим ожирением отсутствует. Выявлено, что применение диацереина при остеоартрозе у коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа пациентов нормализует уровень нитрат-ионов в крови и в конечной точке снижает скорость распространения пульсовой волны по артериям.

### **Степень обоснованности основных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Достоверность результатов, полученных в диссертационном исследовании К.Ю. Широковой, базируется на достаточном количестве изученного клинического материала – 104 пациента, находившихся на диспансерном учете в поликлиническом отделении ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №3» и поликлинике №1 ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9» г. Ярославля. Пациенты по направлению терапевта или ревматолога и эндокринолога обследовались и наблюдались в динамике на кафедре госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, где и проводилось само исследование. Автором использованы современные методики, необходимые для выполнения поставленных задач. Выводы и практические рекомендации, представленные в конце диссертации, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из полученных результатов исследования.

Результаты исследования достаточно полно отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 1 учебное пособие и 22 печатные работы, в том числе 7 в рецензируемых журналах из перечня ВАК.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Полученные результаты в ходе диссертационного исследования расширяют знания о возможностях консервативного лечения первичного

остеоартроза с такими коморбидными состояниями, как ожирение и сахарный диабет 2 типа, а также об особенностях действия диацереина на суставной статус, показатели углеводного и липидного обмена и маркеры сосудистого поражения. Они могут быть использованы в качестве теоретического обоснования выбора препарата для терапии пациентов с остеоартрозом с преимущественным поражением коленных суставов с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Показано, что для достижения развернутого клинического эффекта у больных остеоартрозом с такими коморбидными состояниями, как ожирение и сахарный диабет 2 типа, требуется как минимум трехмесячный курс лечения диацереином в дозе 100 мг в сутки. Кроме того, в ходе исследования доказана способность данного препарата улучшать состояние углеводного обмена, что предполагает его избирательное назначение именно больным остеоартрозом с коморбидностью по сахарному диабету 2 типа. В клинической практике определение нитрат-ионов в плазме или цельной крови также, как и исследование жесткости сосудистой стенки, можно использовать в качестве методов объективного контроля эффективности лечения диацереином больных остеоартрозом с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в работу целого ряда лечебных учреждений городов Ярославля и Костромы, используются при обучении студентов, клинических ординаторов и интернов на кафедрах ЯГМУ.

### **Содержание диссертационной работы, ее завершенность и оформление**

Работа написана в традиционном плане и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во «Введении» диссертант аргументированно обосновывает актуальность работы и формулирует ее цель, которая заключается в оптимизации и персонализации терапии больных остеоартрозом коленных суставов с сопутствующим ожирением сахарным диабетом 2 типа. Для достижения поставленной цели выдвигаются 5 конкретных задач. Кроме того, в данном разделе автор оговаривает научную новизну, приводит положения, выносимые на защиту и доказывает практическую значимость исследования.

В главе «Обзор литературы» анализируются современные представления об основных механизмах патогенеза и лечения остеоартроза, обсуждаются современные взгляды на стратегию применения симптом-модифицирующих препаратов медленного действия. Особое внимание акцентируется на анализе данных по применению диацереина при данной патологии. К.Ю. Широкова на основании анализа 215 отечественных и зарубежных печатных работ, подчеркнула значимость новых аспектов применения диацереина у больных остеоартрозом с сочетанной патологией.

Глава II традиционно посвящена материалам и методам исследования. Представлена клиническая характеристика больных, структура клинического исследования. Детально описан характер клинического обследования наблюдаемых больных с использованием таких стандартизованных опросников, как визуально-аналоговая шкала, опросники Lequesne, WOMAC, NAQ и EuroQol-5D, которые оценивают качество жизни пациентов. Функциональное обследование коленных суставов проводилось с помощью определения амплитуды пассивных безболезненных движений в коленных суставах в градусах с помощью гониометра, фиксирования времени преодоления вверх и вниз одного стандартного лестничного пролета, состоящего из 12 ступенек, а также 30 метров по ровной местности и определения работоспособности периартикулярных мышц коленного сустава в динамической гравиметрической пробе. Лабораторные методы включали определение концентрации СРБ, нитрат-ионов, уровня препрандиальной глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови, С-пептида и

свободного инсулина в сыворотке крови, а также клинический и биохимический анализ крови и общий анализ мочи. Из инструментальных методов использовались рентгенографическое и ультразвуковое исследование коленных суставов, исследование композиционного состава тела у пациентов с помощью биоимпедансного анализатора внутренних сред организма и определение региональной жесткости сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны. Примененные методы являются современными и объективно-информативными, они позволяют полностью решить поставленные задачи.

В III главе диссертационного исследования приведена оценка клинической эффективности терапии диацереином у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа. Однокурсовое 3-х месячное лечение диацереином в дозе 100 мг/сут достоверно доказывают позитивное влияние на клинические проявления и качество жизни больных с гонартрозом как в группе с коморбидным ожирением, так и в группе с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Глава иллюстрирована таблицами и рисунками достоверно отражает изменения, происходящие в ходе лечения.

В IV главе представлены результаты влияния терапии диацереином на углеводный, липидный обмен и индекс массы тела у больных гонартрозом, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа. Полученные данные в ходе проведенной работы свидетельствуют о том, что 3-х месячный курс диацереина не влияет на жировую массу тела и показатели липидного обмена, но при этом наблюдается снижение препрандиальной гликемии, повышение функциональной способности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и улучшение инсулиночувствительности, оцениваемое по метаболическому индексу.

В V главе анализируется влияние терапии диацереином на маркеры сосудистого поражения у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа. Проведенный анализ позволил установить, что наиболее высокая положительная динамика

по снижению скорости проведения пульсовой волны обнаружена в группе больных остеоартрозом с сопутствующим ожирением.

В «Обсуждении результатов» проведен анализ установленных в ходе выполнения работы фактов, показана новизна ряда из них и значение для науки и практического здравоохранения.

Заканчивается диссертация 7-ю выводами. Они закономерно вытекают из самой работы, отражают наиболее важные ее положения и сформулированы в полном соответствии с заявленной целью и поставленными задачами.

Практические рекомендации содержательны, конкретны.

#### **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, его содержание соответствует основным положениям диссертационной работы, четко и емко отражает полученные в исследовании результаты.

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

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет. Имеющиеся недочеты не отражаются на общей положительной оценке диссертационной работы.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Широковой К.Ю. «Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи по оптимизации и персонификации терапии больных остеоартрозом с сочетанной патологией, имеющей существенное значение для внутренних болезней. Она в полной мере отвечает требованиям пункта 9 «Положения ВАК РФ 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 К.Ю. Широкова заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «внутренние болезни».

Официальный оппонент:  
 профессор кафедры гематологии  
 и гериатрии федерального  
 государственного бюджетного  
 образовательного учреждения  
 высшего образования Первый  
 Московский государственный  
 медицинский университет имени  
 И.М. Сеченова Министерства  
 здравоохранения Российской  
 Федерации,  
 доктор медицинских наук

Владимир Викторович Цурко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

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

Тел.: +7(499) 248-05-53

Подпись профессора Цурко Владимира Викторовича заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета  
 государственного бюджетного  
 образовательного учреждения  
 высшего образования Первый Московский  
 государственный медицинский  
 университет имени И.М. Сеченова  
 Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации

д.м.н., профессор Ольга Николаевна Воскресенская

10.02.2018