

ВІДГУК

офіційного опонента на рукопис дисертації Крилової А.С. «**Вивчення ефективності структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів у лікуванні остеоартрозу з гіперурикемією**», поданої до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – Ревматологія.

Актуальність дисертаційної роботи. Поширеність остеоартроза (ОА) в світі надзвичайно висока, яка не зменшується незважаючи на багаточисельні дослідження в цьому напрямку, недуга призводить до стійкої втрати працевдатності та обмеження фізичної активності. З огляду на це стратифікація факторів ризику розвитку, прогнозування важкого перебігу, профілактика, рання діагностика та адекватне лікування даної когорти пацієнтів завжди буде пріоритетом в медицині. Відомим патогенетичним механізмом, в якому провідна в зміщенні балансу обміну хрящової тканини в бік катаболічних процесів належить «прозапальним» цитокінам, активація яких збільшує синтез протеолітичних ферментів хондроцитами, що в свою чергу призводить до руйнування колагену і протеогліканів хряща. Активація механізмів руйнування хряща запускає весь каскад патологічних реакцій, які, на жаль, важко регресують і сприяють хронізації процесу. Враховуючи вищеперечислене, використання хондропротекторів завжди було дискусійним питанням, але опублікований в січні 2016 року огляд літератури щодо підходів лікування (Sharma L, 2016), метою якого було висвітлення результатів клінічних досліджень за темою в період з 1 квітня 2014 року по 1 квітня 2015 року підсумував аналіз позитивного впливу лікування на симптоматику ОА метотрексату, адалімумабу, антитіл до фактору росту нервових клітин, стронцію ранелату, бісфосфонатів, глукозаміну, хондроїтин сульфату. Що стосується структурно-модифікуючих ефектів, автор констатує і наводить дані, які достовірно відтворюють покращення на структурному рівні під впливом

рекомбінантного фактора росту фібробластів людини 18, глюкозаміну і хондроїтин сульфату.

Беручи до уваги той факт, що на сьогодення ОА не вдається ефективно контролювати, висвітлені в дисертаційній роботі положення вважаються вагомими і актуальними. Визначений підхід до вивчення взаємозв'язків між гіперурикемією і перебігом ОА поглиблює сучасні наукові досягнення в світі, виконує настанови дослідників щодо продовження розробок в даному напрямку. Так, Ding X і співавт. (2016) опублікували дані за поширеність підвищення рівня сечової кислоти (СК) у пацієнтів з ОА, але детальних кореляцій з маркерами запалення і пропозицій щодо лікування продемонстровано не було. Поряд із тим, слід зазначити, що кількість робіт, що присвячені даній тематиці досить обмежена.

З огляду на це питання корекції ГУ та апробація схем використання гіпоурикемічних засобів та поєднання їх з хондропротекторами вважається актуальним і недостатньо вивченим.

Метою роботи Крилової А.С. було - оптимізація лікування хворих на остеоартроз з супутньою гіперурикемією шляхом розробки та обґрунтування диференційованого підходу до ефективної терапії структурно-модифікуючими та гіпоурикемічними препаратами.

Наукова новизна. У роботі вперше продемонстровані взаємозв'язки і питання взаємообтяження наявності ГУ і клінічної симптоматики ОА, з деталізацією кореляційних залежностей між маркерами запальної реакції.

За даними комплексного дослідження розширені наукові поняття щодо факторів несприятливого прогнозу за умов ОА і ГУ.

Дісталася подальшого вивчення і підтвердження гіпотеза за протизапальну дію хондропротекторів, а саме - хондроїтина сульфату – 4,6.

Вперше констатовані плейотропні гіпоглікемічні і гіпоурекімічні ефекти діацерїну поряд із протиболізовим та протизапальним впливом.

Вперше апробовано і показано гіпоурекемічну і гіпотензивну дію калій-натрій-гідроцитратного комплексу.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у розробці та впроваджені в практику доцільності визначення рівня СК з метою оцінки прогнозу перебігу ОА. Запропоновано новий спосіб і алгоритм диференційованого підходу до лікування ОА, залежно від вихідного рівня СК, доведена ефективність, необхідність і безпечнощсть тривалого застосування калій-натрій-гідроцитратного комплексу в комплексній терапії з хондропротекторами.

Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів зумовлена систематизованою сукупністю дизайну дослідження, використанням сучасних адекватних методів, що дозволили реалізувати мету і завдання. В дослідженні взяли участь 132 пацієнта з ОА, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в КМКЛ№7 (клінічна база кафедри терапії та ревматології НМАПО імені П.Л. Шупика), яким проводився достатній спектр досліджень, які дозволили сформувати основні положення дисертації і виконати мету дослідження.

Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 7 статей у спеціалізованих наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, із них – 1 без співавторів, 1 стаття у виданні, що включено до міжнародної наукометричної бази даних, 3 статті в інших наукових виданнях України, 3 тез в матеріалах конгресів і конференцій, інформаційний лист.

Результати досліджень, представлені в авторефераті, повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Структура і обсяг роботи. Дисертація викладена на 172 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку літератури, що містить 223 джерела (32 з них кирилицею та 191 латиницею) та додатків. Робота проілюстрована 46 таблицями та 8 рисунками.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації. У вступі традиційно наведені дані, що розкривають сутність і стан наукової проблеми та її значущість, зумовлюють необхідність проведення даного дослідження. Розділ містить конкретну мету і завдання дослідження, стисло викладено зв'язок дисертаційного дослідження із плановими науково-дослідними роботами кафедри терапії та ревматології НМАПО імені П.Л. Шупика, визначено особистий внесок здобувача, наукову новизну та практичну значущість дисертації, містяться відомості щодо впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я, наведені дані про апробацію отриманих результатів на конгресах і конференціях.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячено ретельному огляду літературних джерел з досліджуваної проблеми. В огляді представлені результати сучасних наукових досліджень щодо патогенезу структурних і запальних змін за умов ОА, наведені дискусійні і вивчені аспекти. Окремим підрозділом проведений аналіз структурно-модифікуючого лікування ОА, викладені всі різноманітні погляди на місце хондропротекторів в терапії даної недуги, переконливо доведено, що саме ці препарати покращують структуру хряща. Досить академічним і структурно показовим є підрозділ присвячений вивченню патологічних ефектів ГУ.

У другому розділі наведено детальні дані щодо дизайну дослідження і розподілу пацієнтів на групи, причому пацієнтів спочатку розподіляють на I і II групи (за наявністю або відсутністю ГУ), а потім знову розподіляють вже на 4 (I, II, III і ІУ групи – за методом лікування), що викликає деякі труднощі при ознайомленні з роботою. Логічніше було назвати групи на лікуванні іншими позначеннями (наприклад, А, Б та таке ін.) Слід відзначити, що в роботі використані сучасні інструментальні та лабораторні методи, що дозволило дисертантові провести комплексне поглиблene вивчення досліджуваної проблеми. Використання адекватних методів математичного аналізу забезпечило високу достовірність отриманих результатів.

Третій розділ дисертації присвячено вирішенню першого завдання, в ньому наводяться переконливі дані щодо погіршення перебігу ОА в умовах ГУ. Ретельний аналіз взаємозв'язків між рівнем СК клінічними параметрами і маркерами запалення (СРП, IL-1, NO, індекс активності запалення, IGF-1) дозволили сформувати перших два висновки.

У четвертому та п'ятому розділі дисертаційної роботи наведена оцінка ефективності використання діацерейну і хондроїтин сульфату у хворих на ОА з ГУ, показана їх дія на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів. Переконливо доведена позитивна дія і відсутність побічних ефектів відомих хондропротекторів при тривалому застосуванні. Результати даних розділів вирішують друге і третє завдання і слугують науковим обґрунтуванням для формування четвертого і сьомого висновків.

Шостий розділ роботи вирішує четверте завдання і присвячений аналізу ефективності та безпечності лікування з використанням калій-натрій-гідроцитратного комплексу у хворих з ГУ без ОА з детальною оцінкою його впливу на показники пуринового обміну. Переконливо доведена гіпоурекімічна дія і відсутність побічних ефектів. Отимані результати увійшли положенням у третій висновок.

У сьомому розділі автор вирішує п'яте і шосте завдання з демонстрацією даних, що дозволяють створити алгоритм диференційованого підходу до лікування хворих на ОА з ГУ, ґрунтуючись на статистично значущих параметрах динамічного спостереження як за рівнем ГУ, так і за основними клінічними індексами, маркерами активності запального процесу. Переконливо констатує, що терапія діацерейном та комбінацією хондроїтин-сульфат-4,6 з цитратними комплексами у даної когорти хворих більш ефективна за динамікою артралгічного статуса та призводить значущого зниження рівня СК, ніж при монотерапії ХС. Поряд із тим, продемонстрована протизапальна дія, що проявлялася статистично достовірним зниженням IL-1, NO, індексу запалення та підвищеннем IGF-1 при використанні хондроїтин сульфату-4,6 та комбінації препаратів (хондроїтин сульфат-4,6 та калій-натрій-гідроцитратний комплекс), а

при прийомі діацерейну додатково ще й зниження TNF-а та підвищення TGF- β . На підставі узагальнення вищеперечислених результатів сформований п'ятий і шостий висновки.

У розділі “Аналіз та узагальнення одержаних результатів” здобувачка лаконічно і кваліфіковано підводить підсумок представлених у роботі результатів дослідження і доказово пояснює найбільш важливі факти та положення.

У представлених в роботі висновках подані найважливіші наукові та практичні результати, які слугували розв’язанню поставленого в дисертації наукового завдання, містять аналіз одержаних результатів з акцентом на якісних і кількісних показниках, які підтвердженні статистичною обробкою.

Практичні рекомендації є результатом проведеної роботи і формують практичну значущість дисертації.

Недоліки і зауваження. Слід зауважити, що деякі розділи власних досліджень автор розпочинає обговоренням проблеми і посиланням на дані з літературних джерел, що переобтяжує поданий матеріал і, що рекомендовано робити у розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», у тексті зустрічаються стилістичні і фразеологічні помилки, зокрема, автор використовує слова «постановка» діагнозу, «щитовидна» залоза, «відмічається». В огляді літератури використані джерела з глибиною пошуку більше 10 років : 18,47 (2000р.), 34,38 (2001р.), 73, 139 (1998р.), 48,127 (1997р.), 184 (1983р.) і таке ін. – в загальній кількості 23 джерела, без яких подана інформація не втратила б своєї суті.

Висловлені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують теоретичної та практичної цінності роботи. В якості дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Прошу Вас концептуально уточнити алгоритм диференціального підходу до лікування ОА.
2. Уточніть будь ласка патологічні ефекти гіперурекемії у хворих на ОА.

3. Ви рекомендуєте використання хондроїтин сульфату протягом 6 місяців, а далі – Ви вважаєте, що пацієнт вилікувався? Якими науковими літературними даними Ви володієте щодо тривалості лікування ОА?

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Крилової А.С. «Вивчення ефективності структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів у лікуванні остеоартрозу з гіперурикемією» є закінченою науковою працею, в якій вирішene актуальне завдання ревматології в аспекті оптимізації лікування хворих на остеоартроз і за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю отриманих результатів відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – Ревматологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

ДВНЗ «Тернопільський державний

медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

МОЗ України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук професор



завіряю

кадрових питань

S. I. Smian

С. І. Сміян.