

**ВІДГУК**  
офіційного опонента на дисертаційну роботу  
**КРИЛОВОЇ АННИ СЕРГІЙВНИ**  
**«ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТРУКТУРНО-МОДИФІКУЮЧИХ**  
**ТА ГІПОУРИКЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ**  
**ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ»,**  
яку подано на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за  
спеціальністю 14.01.12 – ревматологія до спеціалізованої вченої ради Д  
26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут  
кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних  
наук України

**Актуальність обраної теми**

Актуальність обраної для дослідження теми не викликає сумнівів, адже визначається не лише значною поширеністю остеоартрозу, мікрокристалічних артропатій та великою інвалідізацією хворих на остеоартроз, а й потребою підвищення ефективності лікування таких хворих. На сьогоднішній день залишається багато невирішених питань, які стосуються удосконалення лікування низки коморбідних станів у хворих на остеоартроз, у тому числі у хворих з подагрою. Гіперурикемія є предиктором серцево-судинних ускладнень, розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу. Відомо, що порушення обміну сечової кислоти викликають розвиток хронічного запалення суглобів та інших тканин. Між тим недостатньо вивчені як особливості патогенезу остеоартрозу у хворих з такою коморбідністю, так і раціональне застосування тих чи інших структурно-модифікуючих препаратів. Вивчення впливу різних структурно-модифікуючих та деяких гіпоурикемічних препаратів на різні ланки патогенезу остеоартрозу у поєднанні з гіперурикемією та раціональний вибір лікувальної схеми є дуже важливою проблемою. Логічним було припустити, що з'ясування

клініко-патогенетичної ролі порушень обміну сечової кислоти при остеоартрозі може стати основою як для розробки нових схем терапії, які дозволять підвищити ефективність лікування. Саме ця наукова гіпотеза стала основою дисертаційної роботи Крилової А. С.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами**

Дисертація виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України «Вивчення ефективності структурно-модифікуючих та гіпурурикемічних препаратів у лікуванні пацієнтів на остеоартроз з синдромом гіперурикемії» (№ держреєстрації 0114U002217), де здобувач була співвиконавцем дослідження.

### **Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації, їх достовірність і новизна**

Дисертаційна робота Крилової А. С. виконана на достатньому фактичному матеріалі: обстежено та проліковано 132 хворих на остеоартроз з ураженням колінних суглобів (102 з остеоартрозом колінних суглобів, 30 – лише з гіперурикемією). Достовірність висновків і результатів, які отримані автором роботи, ґрунтуються на виконанні комплексного клінічного обстеження з використанням загальновживаних критеріїв, лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних) і інструментальних методів. Авторкою запропоновано чіткий план дослідження, розроблено критерії включення та виключення.

Сформульовані здобувачкою наукові положення та висновки дисертації є конкретними і повністю відповідають зазначеним завданням дослідження, базуються на використанні адекватних методів статистичної обробки даних (із застосуванням варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- і багатофакторного дисперсійного комп’ютерного аналізу), що обумовлює їх достовірність.

Результати дослідження, які отримала авторка, є пріоритетними. Так, проведено порівняння варіантів перебігу суглобового синдрому у хворих на остеоартроз з та без гіперурикемії. Доведено, що при остеоартрозі запальний процес у суглобах зустрічається частіше і протікає суттєво важче у хворих із вказаною коморбідністю.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Прикладне значення отриманих результатів відображають практичні рекомендації, які подані авторкою. Автор запропонувала рекомендації щодо диференційованого застосування різних лікувальних препаратів та схем при остеоартрозі у поєднанні з гіперурикемією. Також рекомендована схема лікування із застосуванням комбінації хондроїтину сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу при остеоартрозі з порушенням пуринового обміну.

Застосування наданих рекомендацій в клінічній практиці, без сумніву, сприятиме поліпшенню ефективності лікування цієї категорії пацієнтів.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота Крилової А. С. подана за традиційною схемою, викладена на 172 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який містить 223 найменувань (32 кирилицею і 191 - латиницею) та додатків. Роботу ілюстровано 46 таблицями та 8 рисунками.

У вступі дисертації висвітлюються актуальність, мета і завдання роботи, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, конкретизується наукова новизна і практична значущість дослідження, особистий внесок автора, відображення матеріалів дисертації в періодичному науковому друці та апробація на медичних форумах України.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз наукових публікацій за темою роботи з використанням вітчизняних та іноземних джерел, переважно за останні 5-7 років. У розділі освітлено епідеміологію та етіопатогенез остеоартрозу, підкреслено, що актуальним питанням є поєднання гіперурикемії та остеоартрозу, тому дослідження ефективності у відношенні впливу структурно-модифікуючих препаратів на пуриновий обмін та маркери запалення у хворих при поєднанні остеоартрозу та гіперурикемії є дуже актуальним.

У другому розділі описано матеріал і методи дослідження. Отримані результати ґрунтуються на спостереженні 132 хворих у віці від 30 до 80 років на остеоартроз, з ураженням колінних суглобів, та наявністю змін на рентгенограмах, що відповідають I-III клініко-рентгенологічній стадії захворювання. Достатня кількість обстежених пацієнтів обумовила достовірність оцінки отриманих результатів. Автором ґрунтовно описано клінічні, лабораторні й інструментальні методики, а також методи статистичного аналізу, які є, безперечно, сучасними і високоінформативними.

У третьому розділі дисертації викладено особливості перебігу та клінічні прояви суглобового синдрому у хворих на остеоартроз з гіперурикемією. Показано, що наявність гіперурикемії збільшує тяжкість перебігу остеоартрозу: для таких хворих характерний поліостеоартроз, більше виражені біль, обмеження функціональної активності, активний запальний процес, знижені процеси регенерації. Показано, що при поєднанні остеоартрозу та гіперурикемії характерним є порушення балансу цитокінів з високим рівнем прозапальних цитокінів. Це дозволило планувати диференційований підхід до лікування таких пацієнтів.

Четвертий розділ роботи присвячено аналізу ефективності діацерейну та його впливу на запальний процес, а також на пуриновий та інші обміни у хворих на остеоартроз із гіперурикемією. Автором отримано дуже цікаві

результати, що свідчать про позитивний вплив діацерейну на виразність як суглобового синдрому, так і вплив препарату на рівень прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1), та анаболічних маркерів - трансформуючого фактору росту, інсуліноподібного фактору росту. Таким чином, препарат в цій когорті хворих не тільки знижує запалення, але стимулює регенерацію. Важливим також є позитивний вплив діацерейну на рівень сечової кислоти, що дозволяє застосовувати препарат у пацієнтів з такою коморбідністю.

П'ятий розділ дисертації присвячено аналізу ефективності хондроїтину сульфату та його вплив на запальний процес та пуриновий і інші види обмінів. Показано, що використання хондроїтину сульфату позитивно впливає на біль та функціональний стан хворих на остеоартроз, достовірно знижує прозапальні та підвищує анаболічні цитокіни. Негативним наслідком препаратору було достовірне підвищення сечової кислоти, що треба враховувати при призначенні цього препаратору у хворих на гіперурикемію та ретельно моніторувати рівень сечової кислоти крові.

В шостому розділі автор аналізує можливість застосування калій-натрій-гідроцитратного комплексу в лікуванні хворих із супутнім нефролітіазом в короткому (1 місяць) дослідженні на достатньому матеріалі (30 хворих без остеоартрозу). Це дослідження було проведено для вирішення питання застосування препаратору в комплексній терапії в подальшому. Отримано статистично достовірне зниження рівнів сечової кислоти в крові, підвищення екскреції з сечою, стабілізацію pH сечі на рівні 6,2-6,8.

В сьомому розділі наведено результати вивчення ефективності хондроїтину сульфату в комплексі з калій-натрій-гідроцитратним комплексом у хворих на остеоартроз з гіперурикемієй. Також у цьому розділі автором наведені результати порівняння ефективності застосування діацерейну, монотерапії хондроїтином сульфатом та комбінації хондроїтину сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу у хворих

на остеоартроз з гіперурикемією. Отримано важливі данні, що свідчать про більш виражену (та майже однакову) ефективність діацерейну і комбінованого лікування та їх переваги над монотерапією хондроїтином сульфатом.

Викладення даних, що отримані автором при виконанні дослідження, завершується їх узагальнюючим аналізом, який проведено досить глибоко та логічно.

Завершують роботу висновки і практичні рекомендації, які повною мірою відповідають поставленій меті та завданням роботи і логічно випливають з аналітичної оцінки проведеного дослідження.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертації опубліковано достатню кількість наукових праць (13), із них 7 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у виданні, що включено до міжнародної наукометричної бази, 3 статті в інших наукових виданнях України. У наукових працях повністю відображені матеріали всіх розділів рецензованої дисертації. До того ж, результати дисертаційної роботи були обговорені на багатьох медичних форумах.

Автореферат дисертації цілком відтворює основні положення роботи, а його оформлення та оформлення самої дисертації відповідає сучасним вимогам Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вчених звань, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567.

### **Зауваження щодо змісту дисертації**

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли деякі непринципові зауваження:

1. Назва Розділу 6 досить невизначена: «Застосування калій-натрій-гідроцитратного комплексу в комплексному лікуванні гіперурикемії із супутнім нефролітіазом». На мій погляд, цей розділ краще було назвати

інакше, наприклад: «Ефективність (або можливість) застосування калій-натрій-гідроцитратного комплексу в комплексному лікуванні гіперурикемії із супутнім нефролітіазом» (с.3).

2. Відсутня розшифровка деяких абревіатур, наприклад, IQR, Me.

3. Пропоную провести незначну корекцію мети дослідження: замість “оптимізації лікування хворих на остеоартроз...” - “підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз...” (с.8). ДАК України застерігає від широкого використання в назвах роботи та в її меті і завданнях терміну “оптимізація”.

3. До критеріїв виключення не залучено відсутність вірусних гепатитів та злюкісних пухлин (с.51).

4. Для визначення екскреції сечової кислоти треба знати не тільки її концентрацію, але і кількість сечі за добу (с.54)(технічна помилка).

5. Технічна помилка на с.58 – не "...мали протиріччя, щодо нормальності розподілу варіаційного ряду...", а "...мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду...".

6. В таблиці 3.3 (с.65) не наведено дані щодо статистичної вірогідності розбіжностей розподілу хворих за рентгенологічною стадією між групами.

7. Дорічно до першої практичної рекомендації (с.142) додати необхідність визначення ривня сечової кислоти не тільки в крові, але і в сечі (добову екскрецію).

8. Потребує корекції п.5 “Висновків” (с.141) – “терапія діацерейном ... призводить до більш вираженого зниження рівня сечової кислоти, ніж при монотерапії ХС”. За даними автора, монотерапія не тільки не призводить до будь-якого зниження сечової кислоти крові, але навіть до підвищення останньої.

Наведені зауваження жодним чином не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, не зменшують її науково-практичної значущості і за своєю суттю є скоріше побажаннями.

Хотілося б також отримати відповідь авторки на таке запитання:

1. Як автор пояснює зниження рівня сечової кислоти крові при лікуванні хворих на остеоартроз з порушенням пуринового обміну структурно-модифікуючими препаратами? Які механізми виявленого плейотропного ефекту терапії діацерейном, у тому числі його впливу на вуглеводний обмін?
2. Як автор пояснює значне (в кілька разів) підвищення рівня інсуліноподібного фактора росту в крові пацієнтів на тлі лікування структурно-модифікуючими препаратами, і особливо діацерейном? Відомо, що останній продукується гепатоцитами печінки у відповідь на стимуляцію їх соматотропінових рецепторів.
3. Чому автор не застосовувала в комплексному дослідженні хворих з остеоартрозом та гиперурікемією ультразвукове дослідження? Відомо, що ультразвуковий метод дозволяє не тільки оцінити ступінь ураження хряща суглобів, но і виявити мікрокристали сечової кислоти в порожнині суглоба.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.** Рекомендується використання результатів досліджень в лікувально-профілактичних установах ревматологічного профілю, загально-терапевтичного профілю, в педагогічному процесі вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації.

#### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Крилової А. С. «Вивчення ефективності структурно-модифікуючих та гіпурикемічних препаратів у лікуванні остеоартрозу з гіперурікемією», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шуби Н. М., є завершеною працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне науково-практичне завдання суттєвого значення для

медицини, а саме ревматології – доведено патогенетичну роль при остеоартрозі порушень обміну пуринів, продемонстровано зв'язок гіперурикемії з окремими клініко-рентгенологічними ознаками перебігу хвороби, обґрунтовано застосування структурно-модифікуючої терапії діацерейном та хондроїтином сульфатом в комплексі з калій-натрій-гідроцитратним комплексом у хворих на остеоартроз з гіперурикемією, запропоновано диференційований підхід до структурно-модифікуючої терапії.

За актуальністю обраної теми, методичними і методологічними підходами, обсягом проведених досліджень, обґрунтованістю, науковою новизною та практичною значущістю результатів, ступенем їх впровадження і апробації робота повністю 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) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а здобувачка, Крилова Анна Сергіївна, заслуговує на присудження цього наукового ступеня у галузі медицини за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,  
заступник директора з наукової роботи  
ДУ «ІНВХ ім. В.К.Гусака НАМН України»

А. М. ГНИЛОРИБОВ



Гнилорибова А.М.

Співдиректор В.К.  
Гусаков С. Майкова