

ВІДГУК

офиційного опонента, доктора медичних наук, професора Головач Ірини Юріївни, керівника Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС на дисертаційну роботу асистента кафедри терапії та ревматології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Цимбалюк Тетяни Сергіївни

«Вивчення ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.047

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОН України від 13.04.2021 № 414, для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222

Медицина,
(спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби)

1. Актуальність обраної теми дисертації. Дисертаційна робота присвячена особливостям перебігу та лікування остеоартрозу з коморбідними захворюваннями. Остеоартроз (OA) є провідною причиною патології опорно-рухового апарату у всьому світі, яка уражує 10-15% дорослих, з ризиком виникнення протягом життя до 50%. OA страждає більше 30 мільйонів людей в США і 302 мільйонів у всьому світі. В даний час OA займає 12-е місце в світі серед всіх причин інвалідизації населення. Незважаючи на успіхи в розумінні ролі запалення, біомеханічного стресу і клітинних реакцій в патофізіології OA, схвалена фармакологічна тактика OA як і раніше обмежена застосуванням препаратів тільки для полегшення симптомів, при відсутності доступної і високо доказової бази лікування для запобігання виникнення або прогресування OA.

На сьогодні чітко визначається провідна роль системного запалення в прогресуванні ОА і диференціації клінічних фенотипів на підставі факторів ризику: старіння (віковозалежний фенотип), травма (посттравматичний ОА), спадковість (генетично детермінований ОА), ожиріння і метаболічний синдром (метаболічний фенотип). Все більше уваги приділяється взаємозв'язку ОА з гіперурикемією, а фундаментальні епідеміологічні та експериментальні дослідження довели значну роль сечової кислоти як незалежного фактору ризику розвитку кардіоваскулярної і ниркової патології, особливо у пацієнтів з діабетом, гіпертензією або серцевою недостатністю.

Також, все більше уваги приділяється питанням лікування захворювань опорно-рухової системи, які пов'язані з враженням кісткової системи, такими як остеоартроз та остеопороз, які часто приводять до втрати працездатності та інвалідності. Спільні механізми розвитку остеоартрозу та остеопорозу, а саме окислювальний стрес, запалення, порушення метаболізму, клітинна старість і мітохондріальна дисфункція, що тісно пов'язані з механізмами старіння, індукують поступове руйнування суглобів, характерних для остеоартрозу, та підвищеною крихкістю кісток при остеопорозі.

Актуальність зумовлена тим, що в роботі висвітлено питання щодо раціонального вибору тактики лікування у пацієнтів з ОА колінних суглобів та хребта, враховуючи не тільки основні патогенетичні аспекти, а й супутню патологію.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Цимбалюк Тетяни Сергіївни на тему «Вивчення ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією» виконана в межах НДР кафедри терапії та ревматології, номер державної реєстрації 0118U100363, термін виконання НДР 2019-2023 рр., керівник НДР – д. мед. н., професор Коваленко Володимир Миколайович, та є фрагментом даної науково-дослідної роботи.

3. Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Автором вперше науково обґрунтоване вирішення наукового завдання з ефективності впливу симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів на перебіг остеоартрозу колінних суглобів та хребта з ожирінням та гіперурикемією, а також зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та розроблено диференційований підхід до лікування даного захворювання.

На основі клініко-лабораторних даних було показано, що остеоартроз колінних суглобів та хребта у хворих з ожирінням та гіперурикемією супроводжується більш важким перебігом, а саме інтенсивнішим болем, скутістю та обмеженням функціональної активності, запальним процесом. Доведено, що зниження МЩКТ значно погіршує перебіг ОА: більш тяжке ураження колінних суглобів за рентгенологічними ознаками, інтенсивніший біль в колінних суглобах та спині у спокої та при ходьбі, скутість та знижені показники функціональної активності. До того ж, у пацієнтів зі зниженою МЩКТ спостерігався гірший психоемоційний стан, якість життя та життєдіяльність, більш активно виражений запальний процес, що значною мірою погіршував динаміку лікування. Показано, що поєднання остеоартрозу колінних суглобів та хребта призводить до більш виражених змін за даними опитувальників, лабораторних та рентгенологічних показників.

Вперше був оцінений вплив симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів, таких як діацерейн, глукозамін сульфат, екстракт кореня імбиру, на показники запального процесу (ШОЕ, СРБ), рівні NO, IL-1, IGF-1, а також показники обміну речовин та мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів з остеоартрозом та ожирінням.

Встановлено достовірну клінічну ефективність діацерейну, що проявилася в зниженні більових відчуттів, скутості та обмеження функціональної активності, а також зниження показників активності запального процесу, зниження рівня сечової кислоти та глукози, а також підвищення МЩКТ; таким чином обґрунтовано доцільність та доведено

ефективність застосування діацерейну у хворих на ОА із гіперурикемією та зниженням МЩКТ і порушенням толерантності до глюкози. Доведено більшу ефективність застосування глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів у хворих із супутнім ураженням хребта. Глюкозамін сульфат проявив високу ефективність в лікуванні болю в нижній чистині спини: зменшилась інтенсивність больових відчуттів, покращилась якість життя пацієнтів, психоемоційний стан та життєдіяльність пацієнтів. Було встановлено ефективність екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих із остеоартрозом колінних суглобів та хребта на тлі ожиріння та дисліпідемії: зменшення інтенсивності болю, скрутості, підвищення функціональної активності, покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів. Проведена терапія показала виражений протизапальний, а також істотний позитивний вплив екстракту кореня імбиру на ліпідний обмін та зниження ваги пацієнтів.

4. Практична цінність положень, результатів і висновків дисертаційної роботи. Результати дослідження мають практичне значення і впроваджені в практику роботи терапевтичних відділень Київської міської клінічної лікарні №7 та ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» НАМН України», що підтверджується відповідними актами впровадження.

На підставі проведених досліджень доведено доцільність диференційованого вибору лікування у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта, на основі отриманих даних обґрунтовано необхідність визначення мінеральної щільності кісткової тканини та рівня сечової кислоти сироватки крові.

5. Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації. Проведене дисертаційне дослідження ґрунтуються на достатній кількості клінічних спостережень з використанням комплексу сучасних інформативних методів загально-клінічних, лабораторних, інструментальних, статистичних. Автором дисертаційної роботи чітко сформульовані мета та завдання дослідження,

а висновки та практичні рекомендації відповідають змісту роботи. Завдання дослідження, положення наукової новизни і висновки дисертації є логічно взаємопов'язаними. Результати дослідження отримані автором особисто.

Дисертантом було обстежено 134 пацієнтів, яким проводився достатній спектр досліджень, які дозволили сформувати основні положення дисертації і виконати мету дослідження. Наукові положення дисертації є логічним наслідком проведених досліджень, а сформульовані висновки та практичні рекомендації відповідають змісту роботи.

Всі матеріали дисертаційної роботи представлені в комісію з питань етики з метою проведення біоетичної експертизи щодо відповідності дотримання принципів і норм біоетики (01.06.2020, протокол №8). За висновком встановлено повну відповідність діючим нормам і стандартам, а також матеріалам, поданим на етапі планування роботи.

6. Структура і зміст дисертації. Дисертація написана українською мовою на 184 сторінках друкованого тексту формату А4, включає анотацію, вступ, розділ матеріалів та методів дослідження, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури. Робота достатньо ілюстрована таблицями та рисунками. Список використаних джерел містить 220 літературних джерел (38 з них кирилицею та 182 латиницею) та додатків.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням науково стилю викладення. Всі розділи дисертації написані логічно, лаконічно викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та оригінальними рисунками. Автор чітко визначає мету і ставить 5 завдань дослідження, які у результаті призвели до 5 висновків роботи і 5 практичних рекомендацій, які відповідають меті і поставленим завданням.

Перший розділ – «Сучасні аспекти етіопатогенезу, клініки та лікування остеоартрозу» подано як аналіз наукових публікацій за темою роботи з використанням вітчизняних та іноземних джерел. У розділі освітлено епідеміологію та етіопатогенез остеоартрозу, підкреслено, що актуальним питанням є поєднання ожиріння, гіперурикемії та остеоартрозу, остеопорозу та остеоартрозу, а також сучасні методи лікування остеоартрозу.

Другий розділ – «Матеріали та методи досліджень», в якому надана загальна

характеристика методології дослідження, викладені критерії включення і не включення в дослідження, детально описані методи обстеження. Отримані результати ґрунтуються на спостереженні 134 хворих на остеоартроз, з ураженням колінних суглобів та хребта з супутнім ожирінням, гіперурикемією та остеопорозом. Використання адекватних методів математичного аналізу забезпечило високу достовірність отриманих результатів.

Третій розділ – «Клінічні, рентгенологічні та лабораторні особливості остеоартрозу у хворих з ожирінням та гіперурикемією». Показано, що пацієнти на остеоартроз з гіперурикемією та ожирінням мали більш виражену рентгенологічну стадію, більш тяжкий перебіг ОА за даними опитувальників WOMAC та Лекена. Хворі на остеоартроз у поєднанні з гіперурикемією та ожирінням мали активніший запальний процес за даними СРБ, ШОЕ, НО, IL -1.

Четвертий розділ – «Клінічні, рентгенологічні та лабораторні особливості остеоартрозу у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини». Доведено, що хворі зі зниженою МЩКТ мають більш важкий перебіг за рентгенологічними ознаками, даними опитувальників ВАШ, WOMAC, Лекена, Освестрі, Ролланда-Морріса та Мак-Гілла, інтенсивніше виражений запальний процес за даними імунологічних та неспецифічних показників запалення.

П'ятий розділ – «Клінічні, рентгенологічні та лабораторні особливості остеоартрозу у хворих з ураженням хребта». Показано, що поєднання остеоартрозу колінних суглобів та хребта призводить до більш важкого перебігу хвороби, що проявляється в інтенсивніших болювих відчуттях, скрутості та знижених показниках функціональної активності за даними опитувальників, більш тяжких ураженнях суглобів за рентгенологічною стадією за Kellgren – Lawrence, гірших показниках мінеральної щільноті кісткової тканини.

Шостий розділ – «Особливості лікування остеоартрозу у хворих з ожирінням, гіперурикемією та остеопорозом». Продемонстровано ефективність препаратів SYSADOA в лікуванні хворих на ОА колінних суглобів та хребта з ожирінням, гіперурикемією та остеопорозом. Препарати показали достовірну клінічну ефективність, що проявила в зниженні болювих відчуттів, скрутості та обмеження функціональної активності, вираженому протизапальному ефекті. У пацієнтів, що приймали діацерейн, було виявлено зниження рівня сечової кислоти та глюкози, а також підвищення МЩКТ. Глюкозамін сульфат проявив високу ефективність при болю в нижній чистині спини. Було виявлено, також, плейотропний ефект екстракту імбиру відносно ліпідного обміну, зниження ваги тіла та холестерину в крові.

Сьомий розділ – «Аналіз та узагальнення результатів». Дисертант порівнює отримані дані з даними інших авторів, обговорює і пояснює причини змін показників, які відбулися в ході лікування. В цьому розділі узагальнюються основні наукові положення роботи та ще раз, із залученням даних літератури, підтверджується актуальність обраного напрямку проведених досліджень.

Висновки роботи цілковито відповідають меті та завданням дослідження, – чіткі, конкретні і висвітлюють результати власних досліджень, які викладені у розділах дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації містять конкретні рекомендації, показання щодо застосування запропонованих методик діагностики та лікування

остеоартрозу колінних суглобів та хребта з супутнім ожирінням, гіперурикемією та зниженням МЩКТ.

7. Аналіз публікацій автора за темою дисертації. Матеріали дисертаційної роботи достатньо повно викладені в 12 наукових працях, з них 10 – у наукових фахових виданнях України, 2 – іноземних виданнях у країнах ЄС/ОЕСР, 1 – одноосібно. Опубліковані роботи висвітлюють основні положення дисертації.

8. Зауваження та запитання. Вищеперелічені дані дозволяють позитивно оцінити дисертаційну роботу, яка виконана на високому науково-методичному рівні. Принципових зауважень до загального оформлення дисертаційної роботи, її наукової і практичної цінності немає. Не ставлячи під сумнів отримані наукові результати цього дослідження, слід висловити зауваження: перший розділ «Сучасні аспекти етіопатогенезу, клініки та лікування остеоартрозу» занадто великий за обсягом, подекуди зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки.

Однак вказані зауваження суттєво не знижують наукової новизни і практичної цінності дисертаційної роботи.

Для дискусії пропоную наступні запитання:

1. Як Ви пояснює підвищення рівня мінеральної щільності кісткової тканини при лікуванні хворих на остеоартроз препаратом діацереїн? Із патогенетичної точки зору чи є цей ефект корисним?

2. Як можна пояснити ефект зниження холестерину у пацієнтів з групи, що приймали препарат екстракту кореня імбиру?

3. Як Ви відноситеся до фенотипування остеоартриту та виділення кристал-індукованого остеоартриту? На Вашу думку, яку патогенетичну роль відіграють кристали моноурату натрію?

4. Яке пояснення патологічних ефектів гіперурикемії у хворих на остеоартроз?

9. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Цимбалюк Т.С. «Вивчення ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією» є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової задачі – підвищення ефективності діагностики та лікування остеоартрозу колінних суглобів та хребта у хворих з супутнім ожирінням, гіперурикемією та остеопорозом шляхом диференційованого застосування симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів. За своєю актуальністю, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів дослідження, висновків і практичному значенню, дисертація Цимбалюк Тетяни Сергіївни повністю відповідає п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40. Автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби).

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України,
керівник Центру ревматології,
остеопорозу та імунобіологічної терапії
Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами



Головач І.Ю.

Ст.ІНСПЕКТОР З КАДРІВ
В.О.НЕВЕРТІЙ



Підпис проф. Головач І.Ю. заслугу