

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, провідного наукового співробітника відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України»

### **ПРОЦЕНКО ГАЛИНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ**

на дисертаційну роботу асистента кафедри терапії та ревматології  
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
МОЗ України

### **ЦИМБАЛЮК ТЕТЕЯНИ СЕРГІЙВНИ**

**«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)

#### **Науковий керівник:**

Шуба Неоніла Михайлівна - доктор медичних наук, професор.

#### **Актуальність обраної теми дисертації**

Дисертаційна робота Цимбалюк Т.С. присвячена актуальній проблемі сучасної медицини – удосконаленню лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією. Остеоартроз (ОА) - найпоширеніше захворювання суглобів у світі, що як правило виявляється у осіб старше 40 років. Відомо, що близько 20% населення страждає на остеоартроз, із них 5% – до 25 років. Поміж осіб у віці 65 років хворобу було діагностують у 50% випадків, а старших 75 років — у 80%. Останніми роками розповсюдженість остеоартрозу в Україні залишається на досить високому рівні. Поширення остеоартрозу складає 2200,6 на 100 тисяч населення, а у різних регіонах має коливання від 13,6% до

41,7% та значимо підвищується по мірі старіння популяції, а захворюваність нараховується у 497,1 випадків на рік. Захворюваність на ОА зростає через старіння населення та збільшення випадків ожиріння.

Основні клінічні прояви ОА колінних суглобів (КС) — хронічний біль різної інтенсивності та обмеження рухливості суглобів, що значно погіршує якість життя пацієнтів. Раніше ОА розглядали як ізольоване захворювання суглобів, пов'язане з дегенерацією хряща в результаті природного старіння організму людини, проте нині відомо, що в основі розвитку дегенеративно-дистрофічних змін у суглобах лежить багато взаємодіючих причин та механізмів. Поєднання остеоартрозу з іншими хронічними захворюваннями є дуже поширеним явищем, особливо у осіб похилого віку. Наприклад, за даними Центру контролю захворювань (CDC, Атланта), більше 30% людей, хворих на діабет та серцеві захворювання, мають ОА. Клінічно супутні захворювання мають негативний вплив на перебіг та лікування пацієнтів хворих на ОА. За даними Європейської асоціації клінічних і економічних аспектів остеопорозу і остеоартрозу (EULAR) та Національного інституту Великобританії здоров'я та клінічної майстерності (NICE), діагностика та менеджмент специфічних супутніх захворювань та розуміння їх ролі в перебігу ОА є важливими і рекомендуються для використання в практичній діяльності.

Сучасні наукові дослідження спрямовані на вивчення складних взаємозв'язків між захворюваннями, що найчастіше поєднуються в одного і того ж хворого, що ускладнює перебіг кожного з них, передбачає застосування різноспрямованих медикаментозних засобів. Лікування пацієнтів з остеоартрозом є складною проблемою і базується на сучасних даних про патогенез цього захворювання. На цьому етапі кожна схема лікування ОА має включати разом з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) також структурно-модифікуючі препарати, оскільки позитивний вплив останніх на метаболізм внутрішньосуглобових тканин, перш за все на хрящ, не викликає сумнівів.

Алгоритм лікування ОА, розроблений Європейським товариством по клінічним і економічним аспектам остеопорозу і остеоартрозу (ESCEO),

рекомендує симптоматичні повільної дії препарати для лікування ОА (SYSADOA) в якості першої лінії терапії при ОА через їх здатність контролювати бальовий синдром, покращувати функцію і уповільнювати розвиток структурних змін суглобів.

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

Аспірант Цимбалюк Тетяна Сергіївна була співвиконавцем НДР кафедри терапії та ревматології на тему «Вивчення впливу супутньої патології на перебіг остеоартрозу та підбір відповідно оптимальної його терапії», термін виконання НДР 2019-2023 роки, № держреєстрації 0118U100363, науковий керівник – д.мед.н., професор Шуба Н.М., та його власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Аспірантом Цимбалюк Тетяною Сергіївною вперше на основі клініко-лабораторних та інструментальних даних, було показано, що остеоартроз колінних суглобів та хребта у хворих з ожирінням та гіперурикемією, супроводжується інтенсивнішим болем, скутістю та обмеженням функціональної активності за даними опитувальників, активнішим запальним процесом (більш високим СРБ, ШОЕ, NO, IL-1). Був виявлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками IMT та рентгенологічної стадії.

Встановлено, що зниження МЦКТ значно погіршує перебіг ОА, незалежно від індексу маси тіла, – більш тяжке ураження колінних суглобів за рентгенологічними ознаками, інтенсивніший біль в колінних суглобах та спині у спокої та при ходьбі, скутість та знижена функціональна активність, а також гірший психоемоційний стан, якість життя та життєдіяльність за даними опитувальників, активніше виражений запальний процес (за даними ШОЕ, СРБ, NO, IL-1, IGF-1), що погіршує динаміку лікування. Виявлено, що поєднання остеоартрозу колінних суглобів та хребта призводить до більш виражених змін за даними опитувальників, лабораторних та рентгенологічних показників у пацієнтів з ожирінням та нормальнюю вагою.

Доведено вплив симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів (діацерейну, глюкозамін сульфату, екстракту кореня імбиру) на показники

запального процесу (ШОЕ, СРБ), рівні NO, IL-1, IGF-1, показники обміну речовин (рівень сечової кислоти, ліпідний, вуглеводний обміни, печінкові маркери), а також мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів з ОА та ожирінням. Діацерейн показав достовірну клінічну ефективність у лікуванні остеоартрозу колінних суглобів, у тому числі в пацієнтів із супутнім ожирінням, що проявлялося зменшенням болю, скрутості та обмеженням функціональної активності, за даними показників опитувальників, що корелювало з лабораторними та імунологічними показниками запалення (зниженням NO, IL-1, СРБ, ШОЕ та підвищеннем IGF-1). Крім того, лікування діацерейном, сприяло зниженню рівня сечової кислоти та глюкози крові, а також підвищенню МЦКТ. Глюкозамін сульфат показав достовірну ефективність у лікуванні остеоартрозу хребта: було виявлено виражений терапевтичний ефект за даними опитувальників, зменшилась інтенсивність болю, покращилася функціональна активність хребта, нормалізувався психоемоційний стан пацієнтів та покращилася їх якість життя. У процесі лікування глюкозамін сульфатом виявлено виражений протизапальний ефект препарату (за показниками СРБ, IL-1, NO), а також анabolічний ефект (за рівнем IGF-1). Екстракт кореня імбиру в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів та хребта призвів до зменшення інтенсивності болю, скрутості, підвищення функціональної активності, покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів. Протизапальний ефект препарату характеризувався зниженням показників СРБ, ШОЕ, IL-1 та NO. Статистично значимим було зниження холестерину в крові та зниження ваги пацієнтів, що підтверджувало плейотропний ефект екстракту кореня імбиру.

#### **Практичне значення результатів дослідження.**

Результатами роботи доведено, що хворі на остеоартроз із супутнім ожирінням та гіперурикемією, зниження показників МЦКТ характеризуються більш вираженими порушеннями функціональної активності, вираженим болювим синдромом та вищою активністю запального процесу, порівняно із пацієнтами з нормальним індексом маси тіла та без гіперурикемії. З метою 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. Для пацієнтів на ОА в залежності від супутньої патології доведена доцільність застосування диференційованих підходів до лікування: діацерейн більш ефективний і безпечний для хворих із ожирінням та гіперурикемією, корінь імбиру – для пацієнтів із супутньою дисліпідемією та ожирінням, глукозаміну сульфат – при поєданому ураженні колінних суглобів і хребта.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в діяльність терапевтичних відділень Київської міської клінічної лікарні №7 та ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» НАМН України», що підтверджується відповідними актами впровадження.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів зумовлена систематизованою сукупністю дизайну дослідження, використанням сучасних адекватних методів, що дозволили реалізувати мету і завдання. Аспірант Цимбалюк Тетяна Сергіївна особисто провела дослідження. Було обстежено 134 пацієнтів, використано дані 134 медичних карт амбулаторних/стационарних хворих та інших форм медичної документації, яким проводився достатній спектр досліджень, які дозволили сформувати основні положення дисертації і виконати мету дослідження. Опубліковано 12 статей у наукових фахових виданнях. При аналізі отриманих результатів аспірантом Цимбалюк Тетяною Сергіївною застосована програма «Microsoft Excel 2013» (Microsoft) та комп'ютерна програма для статистичного аналізу і обробки даних «SPSS Statistics trial version» (IBM, США). Достовірність даних підверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

### **Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.**

Дисертаційна робота викладена на 184 сторінках друкованого тексту українською мовою, складається із анотації, вступу, розділу матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Робота ілюстрована 70 таблицями та 4 рисунками. Список використаних джерел містить 220 джерел (38 з них кирилицею та 182 латиницею) та додатків.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладення. Всі розділи дисертації написані логічно, лаконічно викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та якісними оригінальними рисунками.

В першому розділі дисертаційної роботи висвітлено огляду літературних джерел з досліджуваної проблеми. В огляді представлені результати сучасних наукових досліджень щодо патогенезу та клінічних особливостей остеоартрозу колінних суглобів та хребта, ожиріння, гіперурикемії, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Другий розділ дисертаційної роботи – «Матеріали та методи досліджень», в якому наведено детальні дані щодо дизайну дослідження і розподілу пацієнтів на групи. Дисертант провів комплексне поглиблене вивчення досліджуваної проблеми, завдяки використанню сучасних інструментальних та лабораторних методів. Високу достовірність отриманих результатів забезпечило використання адекватних методів математичного аналізу.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячено дослідженняю особливостей перебігу остеоартрозу у пацієнтів з гіперурикемією та ожирінням, які мали більш виражену рентгенологічну стадію, важкий перебіг ОА, за даними опитувальників WOMAC та Лекена. Пацієнти на остеоартроз у поєднанні з гіперурикемією та ожирінням мали активніший запальний процес, за даними СРБ, ШОЕ, NO, IL-1. Було продемонстровано негативний вплив гіперурикемії на функцію нирок та метаболічний синдром.

Четвертий розділ дисертаційної роботи показує особливості перебігу остеоартрозу у пацієнтів зі зниженою МЩКТ, а саме більш важкий перебіг за рентгенологічними ознаками, за даними опитувальників ВАШ, WOMAC, Лекена, Освестрі, Ролланда-Морріса та Мак-Гілла, активніший запальний процес, за показниками ШОЕ, СРБ, NO, IL-1, IGF-1.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи представлено особливості перебігу остеоартрозу колінних суглобів у поєднанні з ураженням хребта. Було доведено, що пацієнти з ОА колінних суглобів з ураженням хребта порівняно з особами без ураження хребта, мали більш тяжкий перебіг захворювання: інтенсивніший біль, скутість та знижену функціональну активність, про що свідчать показники опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена, більш тяжке ураження суглобів, враховуючи рентгенологічну стадію за Kellgren – Lawrence, нижчі показники мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів та хребта в порівнянні з особами, що мали ізольований гонартроз.

Шостий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченю ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів в лікуванні хворих на ОА колінних суглобів та хребта з ожирінням, остеопорозом та гіперурикемією. Препарати показали виражений терапевтичний ефект у лікування остеоартрозу, а саме: зниження болювих відчуттів, скутості та покращення функціональної активності, за даними показників опитувальників ВАШ, Лекена та WOMAC. Крім того спостерігалося зниження неспецифічних показників запалення та імунологічних показників, за даними СРБ, ШОЕ, NO, IL-1 та підвищення IGF-1. До того ж у пацієнтів, що приймали діацереїн, було виявлено достовірне зниження рівня сечової кислоти та глюкози, а також підвищення МЩКТ. При лікуванні глюкозамін сульфатом, було виявлено високу ефективність при болю в нижній чистині спини: зменшилась його інтенсивність, покращилася якість життя пацієнтів, психоемоційний стан та життєдіяльність. В ході лікування екстрактом кореня імбиру було виявлено його плейотропний ефект відносно ліпідного обміну, зниження холестерину в крові, а також зниження ваги пацієнтів.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведено їх порівняльний аналіз, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації.

У висновках, представлених в роботі 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 підтвержені статистичною обробкою.

Практичні рекомендації є результатом проведеної роботи і формують практичну значущість дисертації і логічно випливають з аналітичної оцінки проведеного дослідження.

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

Основні наукові результати висвітлені у публікаціях та розкривають основний зміст дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 статей, з них 1 – одноосібно, 10 – у наукових фахових виданнях України, 2 – іноземних виданнях у країнах ЄС/ОЕСР) та 3 тез у матеріалах наукових конференцій. Провідний внесок за обсягом у матеріали публікацій належить аспіранту Цимбалюк Тетяні Сергіївні. Аспірант Цимбалюк Тетяна Сергіївна брала участь в статистичній обробці та аналізі одержаних результатів та підготовці матеріалів до друку.

### **Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.**

Дисертантом особисто була сформульована мета роботи, поставлені основні завдання, та підібрані методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації. Проведено у повному обсязі клінічні та імунологічні дослідження за темою дисертації, вивчено ефективність запропонованих методів лікування, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, проведено впровадження результатів досліджень в клінічну практику. Сумісно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації роботи.

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросерчності (академічного plagiatu, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).**

В ході виконання дисертаційної роботи Цимбалюк Тетяна Сергіївна дотримувалася принципів академічної добросерчності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «Внутрішні хвороби» від 28.10.2020 (протокол №2). Подані до захисту наукові досягнення є власним

напрацюванням дисертанта Цимбалюк Тетяни Сергіївни, всі інші цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на їх авторів та джерела опублікування.

### **Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.**

Дисертаційна робота Цимбалюк Тетяни Сергіївни повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 Внутрішні хвороби галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

За змістом відповідає профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.047 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОН України від 13.04.2021 № 414.

### **Недоліки і зауваження.**

В огляді літератури періодично використовуються джерела з глибиною пошуку більше 10 років, без яких подана інформація не втратила б своєї суті. В тексті зустрічаються стилістичні і фразеологічні помилки.

Висловлені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують теоретичної та практичної цінності роботи.

### **У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:**

1. Чи були включені в дослідження пацієнти з остеоартрозом, ускладненим синовітом? Які методи діагностики використовувалися для виявлення синовіту колінних суглобів?
2. Яку ділянку кісткової тканини Ви вивчали при денситометрії? Чи не могли остеофіти впливати на показники УЗД денситометрії?
3. Ви включали хворих з цукровим діабетом та порушенням толерантності до глюкози в групу пацієнтів, що приймали глюкозамін сульфат?

### **Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота Цимбалюк Тетяни Сергіївни «Вивчення ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією» присвячена актуальній проблемі сучасної медицини, є закінченим науковим дослідженням, містить нові положення і науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливe науково-практичне завдання – покращення лікування остоартрозу колінних суглобів та хребта у хворих з ожирінням, гіперурикемією та остеопорозом. Автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби). Робота повністю відповідає вимогам п. 10 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.

### Офіційний опонент:

доктор медичних наук, провідний науковий  
співробітник відділу некоронарних хвороб серця,  
ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут  
кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»  
НАМН України

Проценко Г.О.

Михаїл Григоренко І. О.  
Ст. інженер-технолог кафедри Фармакології



Братко Н. І.