

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук
Меньшиковой Ирины Вадимовны на диссертационную работу
Стребковой Екатерины Александровны на тему
«Медикаментозная терапия ожирения у больных остеоартрозом
коленных суставов», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук в диссертационном совете
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени
В.А.Насоновой» (ФГБНУ НИИР им.В.А.Насоновой)

по специальности 14.01.22 – Ревматология

Актуальность темы

Остеоартрит (ОА) - наиболее распространенное заболевание суставов, поражающее 10-15% взрослого населения, являющееся ведущей причиной нетрудоспособности и существенного снижения качества жизни (КЖ) больных. Одним из важных факторов риска развития и прогрессирования ОА является ожирение. В последние годы выделяют различные фенотипы ОА, среди которых значительное место занимает метаболический ОА, патогенетически связанный с ожирением и метаболическим синдромом. Продукция адипокинов жировой тканью способствует развитию и поддержанию воспаления в тканях сустава и усиливает процессы дегенерации в суставном хряще. Лечение больных ОА состоит из комплекса немедикаментозных и медикаментозных методов. Снижение избыточного веса является одной из основополагающих рекомендаций для больных ОА, однако в научной литературе имеется недостаточно данных об использовании медикаментозных методов снижения массы тела у пациентов с ОА. В связи с этим, диссертационная работа Стребковой Е.А., посвященная изучению влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления ОА, качество жизни больных, а также цитокиновый профиль и сигнальные пути клеточного метаболизма представляется весьма важной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью выбранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (73 больных ОА коленных суставов: 50 из них с ожирением и 23 с нормальным индексом массы тела в качестве группы сравнения), современными методами статистической обработки и тщательным анализом полученных результатов. Автором лично выполнен отбор, клиническое обследование и ежемесячное наблюдение больных, разработана индивидуальная карта и создана электронная база данных, а также освоена методика выделения РНК методом ПЦР и перевода ее в ДНК для определения экспрессии генов маркеров клеточных реакций, выполнена статистическая обработка материала и анализ полученных данных.

Научная новизна работы состоит в выявлении высоких уровней маркеров клеточных реакций у больных ОА с избыточным весом, а именно m-TOR, каспазы-3, катепсина К и фактора некроза опухоли-альфа, свидетельствующих об активации процессов клеточной пролиферации, воспаления и деструкции хряща, то есть получении доказательств патогенетической роли ожирения при ОА коленных суставов. Впервые в России проведена медикаментозная терапия ожирения у этих больных, позволившая снизить массу тела на более 10% от исходной, что привело как к улучшению клинических показателей и качества жизни, так и уменьшению выраженности воспаления, в том числе уровней провоспалительных цитокинов. Продемонстрировано негативное влияние ожирения на клинические проявления и качество жизни больных ОА. Доказано, что комплексное лечение, включающее гипокалорийную диету, физические упражнения и прием орлистата, оказывается более эффективным, чем только

немедикаментозная терапия у больных ОА с избыточной массой тела. Рекомендовано включение препарата орлистат в стандартную схему лечения ОА коленных суставов у пациентов с ожирением. Немедикаментозные методы лечения незначимо снижают массу тела, однако за счет увеличения двигательной активности также способствуют уменьшению болевого синдрома в коленных суставах. Полученные данные помогут оптимизировать стратегию лечения больных ОА коленных суставов с избыточной массой тела.

Выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют задачам исследования и логично вытекают из результатов работы, отражают основные ее положения. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.

Результаты исследования были неоднократно доложены на международных и российских конференциях и съездах ревматологов. По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 4 - в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 2 - в зарубежных журналах.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования.

Диссертация Стребковой Е.А. является законченным научно-квалификационным трудом, построена по стандартному плану и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками, содержит 21 таблицу. В списке литературы приводится 19 отечественных и 164 зарубежных источника.

Во введении обоснована актуальность темы исследования и оценена степень изученности проблемы. Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели, хотя можно было бы объединить первую и четвертую задачи со сходными формулировками. Раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту, указаны сведения об их апробации, о достоверности полученных результатов, а также личный вклад автора. Хотелось бы отметить не только большую работу диссертанта с пациентами, но и освоение методики работы с периферической кровью и генетическим материалом обследованных больных.

Литературный обзор написан хорошим литературным языком и отражает современные научные представления о патогенетических взаимосвязях между ожирением и ОА, содержит данные о роли адипокинов и провоспалительных цитокинов в развитии воспалительного процесса при ОА, а также роли экспрессии генов m-TOR – сигнального пути. Глава читается легко и с большим интересом, содержит 183 источника, в том числе 38 за последние 5 лет.

Во второй главе представлена характеристика исследованных групп пациентов и методы обследования. Работа выполнена на достаточном клиническом материале (73 больных первичным ОА коленных суставов, в том числе 50 - в сочетании с ожирением и без 23 – без ожирения в качестве группы сравнения). Дизайн исследования тщательно проработан. Проведено сравнение клинических характеристик пациентов с ОА и ожирением и без него. Далее проведено сравнение эффективности немедикаментозных методов и их сочетания с приемом орлистата на клинические проявления ОА, биохимические показатели крови, уровни провоспалительных цитокинов и экспрессию генов через 6 месяцев лечения и после 6 месяцев последующего наблюдения.

В третьей главе изложены собственные результаты исследования клинических параметров больных ОА с ожирением и без него с

использованием современных шкал и опросников, цитокинового профиля пациентов и сигнальных путей экспрессии генов клеточного метаболизма. Несомненным достоинством работы является сравнение двух схем лечения – немедикаментозного (эффективность которого оценивается крайне редко) и комбинированного с медикаментозной терапией ожирения. Автором показано, что применение орлистата на фоне немедикаментозных методов приводит к значимому снижению массы тела и улучшению суставного статуса, однако после отмены препарата эти показатели вновь нарастают, хотя и не до исходных значений. Немедикаментозные методы лечения ожирения действуют медленнее и слабее, но не наблюдается ухудшения показателей при дальнейшем наблюдении. Существенное снижение СРБ на фоне уменьшения массы тела свидетельствует о роли жировой ткани в поддержании воспаления. Весьма интересна динамика уровней провоспалительных цитокинов и лептина на фоне двух схем лечения, а именно достоверное снижение лептина и ИЛ-6, но не ФНО-альфа при приеме орлистата, что создает предпосылки для патогенетической основы лечения больных ОА с ожирением. Большой научный интерес представляет также проведенное впервые в России исследование нарушения сигнальных путей клеточного метаболизма у этих больных. Так выявлена прямая корреляция повышения массы тела и ухудшения клинических параметров ОА после прекращения медикаментозной терапии с повышенной экспрессией m-TOR и каспазы-3, т.е. с маркерами более выраженного апоптоза хондроцитов по сравнению с группой сравнения. Полученные результаты наглядно иллюстрированы 25 таблицами и 21 рисунком и 2 клиническими примерами. Статистическая обработка полученного материала проведена корректно и тщательно.

В четвертой главе проведено сопоставление собственных результатов с данными литературы. Показано, что снижение массы тела способствует уменьшению боли и улучшению функции коленных суставов и качества жизни больных, снижению уровня СРБ, лептина и ИЛ-6, т.е.

выраженности воспалительных реакций. Автором также доказано, что 6-месячный курс лечения ожирения орлистатом недостаточен для достижения стойкого эффекта у больных ОА коленных суставов. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований и дополняют их. Раздел написан последовательно и логично.

Выводы соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты. Достаточный клинический материал, современные методы исследования, тщательный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности работы.

Принципиальных замечаний к работе Стребковой Е.А. нет. Однако хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

1. Какова с Вашей точки зрения оптимальная продолжительность приема орлистата в рамках комбинированной терапии у больных ОА с ожирением, нужны ли повторные курсы?

Заключение

Диссертационная работа Стребковой Екатерины Александровны «Медикаментозная терапия ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – определена эффективность медикаментозной терапии ожирения у больных ОА коленных суставов, имеющей существенное значение для ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в ее развитие. Все основные научные положения и выводы аргументированы, обоснованы и достоверны.

Данная диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным пунктом 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских

наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

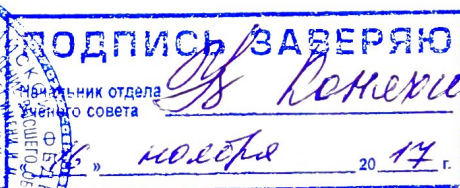
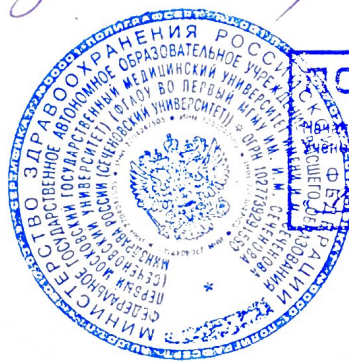
заведующая ревматологическим отделением УКБ №1

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М.Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Меньшикова Ирина Вадимовна



ПОДПИСЬ ЗАБЕЛЯЮ
Меньшикова И.В.

Меньшикова И.В. 20 17 г.