

«Утверждаю»

и.о. директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Д.М.Н. Каратеев Д.Е.



04.02.2017

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального Государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой

Диссертация «Медикаментозная терапия ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов» выполнена в отделе метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В период подготовки диссертации соискатель Стребкова Екатерина Александровна работала младшим научным сотрудником в лаборатории остеоартроза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В 2010г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2017г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

В 2016г. окончила очную аспирантуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Научный руководитель: Алексеева Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Стребковой Екатерины Александровны «Медикаментозная терапия ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов» выполнена по проблеме «Ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» тема № 356 «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» (государственный регистрационный номер: 01201454663). Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол № 5 от 13 февраля 2014 г.).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

В работе представлены результаты исследования эффективности медикаментозной терапии ожирения у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов в сочетании с высоким индексом массы тела (ИМТ), сравнительной оценки клинических проявлений ОА коленных суставов больных с и без ожирения. В исследование было включено 73 женщины с ОА коленных суставов II-III стадией по Kellgren-Lawrence, 50 из которых страдали ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и 23 с ИМТ < 30 кг/м² (контрольная группа), подписавшие информированное согласие. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Пациенты с ожирением и гонартрозом в течение 6 месяцев наблюдались ежемесячно и далее 1 визит через 6 месяцев после окончания лечебного периода. Исследование состояло из 3 частей. В 1 части проводилось сравнение по клиническим параметрам больных ОА коленных суставов с и без ожирения. Во 2 части работы проводилось сравнительное рандомизированное исследование эффективности медикаментозной терапии ожирения больных ОА коленных суставов и высоким ИМТ в течение 6 месяцев. Пациенты с ожирением и ОА коленных суставов были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=25) принимали орлистат в дозе 120 мг (1 капсула) 3 раза в сутки во время или после еды в течение 6 месяцев в комплексе с гипокалорийной диетой и физическими упражнениями. Пациенты 2-й группы (n=25) находились на немедикаментозной терапии ожирения (гипокалорийная диета и физические упражнения) в течение 6 месяцев. В течение последующих 6 месяцев пациентам была рекомендована немедикаментозная терапия ожирения. В 3 части исследования проводилась оценка клинических параметров, лабораторное исследование у больных ОА коленных суставов и ожирением через 6 месяцев после завершения лечебного периода ожирения.

На ежемесячных визитах пациенты были осмотрены ревматологом и эндокринологом. Ревматологом проводилась оценка анамнестических данных, клинического статуса, антропометрических параметров на каждом визите. Эндокринолог осуществляла коррекцию диеты у всех пациентов с ОА коленных суставов и ожирением. Всеми пациентами на визитах заполнялись опросники WOMAC, EQ-5D. Оценивались рентгенограммы коленных суставов, выполненные не позднее 3 месяцев до начала исследования. Проводилось

стандартное исследование биохимических показателей крови, С реактивного белка (СРБ), адипокинов (лептин), цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) в начале и через 6 месяцев медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения. Через 6 месяцев после окончания лечебного периода у больных ОА коленных суставов и ожирением проведено исследование экспрессии генов m-TOR, каспаза-3, FASN, ACC-1, TGF β -1, катепсина К, ФНО- α .

Средний возраст пациентов с ОА и ожирением составил $56,5 \pm 5,86$ года. Средний возраст начала ОА у больных ожирением составил $49,33 \pm 6,14$ года. Средняя длительность ОА у пациентов с ожирением составила $7,43 \pm 3,93$ лет (от 1 до 20 лет). Длительность ОА до пяти лет включительно отмечалась у 15 больных (30 %), от пяти до десяти лет включительно — у 29 больных (58 %) и более десяти лет — у 6 больных (12 %). Гонартроз II стадии по Kellgren-Lawrence определялся у 45 пациентов (90 %), III стадия у 5 пациентов (10 %). Средний ИМТ у пациентов с ожирением и ОА составил $39,56 \pm 5,25$ кг/м². Средняя окружность талии (ОТ) у пациентов с ожирением составила $110,94 \pm 9,18$ см, средняя окружность бедер (ОБ) $128,03 \pm 13,14$ см. Соотношение ОТ/ОБ у пациентов с ожирением составило $0,86 \pm 0,53$. Средний индекс WOMAC боль у пациентов с ожирением и ОА коленных суставов составил $227,9 \pm 85,15$ мм, WOMAC скованность — $94,44 \pm 49,4$ мм, WOMAC функциональная недостаточность (ФН) — $846,8 \pm 337,57$ мм, суммарный WOMAC — $1170,28 \pm 437,85$ мм. Среднее значение EQ-5D у пациентов с ожирением и ОА коленных суставов было $0,436 \pm 0,22$. Из сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением и гонартрозом в большинстве случаев встречалась артериальная гипертензия (АГ) (84%), сахарный диабет (СД) 2 типа определялся у 8%.

Средний возраст пациентов с ОА без ожирения составил $58,69 \pm 5,43$ года. Возраст начала ОА у пациентов без ожирения составил $55,17 \pm 4,88$ года. Средняя длительность ОА у пациентов без ожирения составила $3,522 \pm 1,47$ лет (от 1 до 7 лет). Гонартроз II стадии по Kellgren-Lawrence определялся у 22 пациентов (95,65 %), III стадия у 1 пациента (4,35 %). Средний ИМТ у пациентов с ОА без ожирения был $26,747 \pm 2,49$ кг/м². Средняя ОТ у пациентов без ожирения составила $77,48 \pm 5,95$ см, средняя ОБ $102,48 \pm 4,96$ см. Соотношение ОТ/ОБ у пациентов без ожирения $-0,756 \pm 0,04$. Средний индекс WOMAC боль у пациентов с ОА коленных суставов и без ожирения составил $196,78 \pm 80,13$ мм, WOMAC скованность — $75,48 \pm 27,97$ мм, WOMAC ФН — $738,3 \pm 190,47$ мм, суммарный WOMAC — $1010,61 \pm 263,24$ мм. Среднее значение EQ-5D — $0,72 \pm 0,09$. Из сопутствующих заболеваний у пациентов с гонартрозом без ожирения в 12 % случаев встречалась АГ.

По результатам исследования, показано, что при ожирении достоверно чаще выявляется более тяжелый ОА по индексу WOMAC, более интенсивная боль в суставах, выраженные скованность, нарушение функции суставов, чаще имеется III рентгенографическая стадия по классификации Kellgren-Lawrence (10% и 4,35%, соответственно), более низкое качество жизни по опроснику EQ-5D и шкале ВАШ, чаще встречаются сопутствующие заболевания: АГ (84% и 52,17% соответственно) и СД 2 типа (4% и 0% соответственно), чем у больных без ожирения. У пациентов с ожирением в дебюте болезни ОА развивается в более раннем возрасте, чем у пациентов без ожирения ($49,33 \pm 6,14$ и $55,17 \pm 4,88$ лет, соответственно).

В работе продемонстрировано, что медикаментозная терапия ожирения (орлистат) в течение 6 месяцев достоверно снижает массу тела на 10,07%. Однако после ее завершения через 6 последующих месяцев наблюдается статистически значимое увеличение веса тела больных на 5,6%, хотя и не достигающее первоначальных значений.

Показано, что снижение массы тела не менее чем на 10%, положительно влияет на клинические признаки ОА. У больных на фоне орлистата по сравнению с пациентами на немедикаментозном лечении ожирения отмечено достоверное уменьшение суммарного индекса WOMAC на 51,49% и на 19,63%, соответственно; интенсивности боли на 52,5% и на 20,9%, соответственно; улучшение функции суставов на 51,55% и на 14,6%, соответственно; уменьшение скованности на 47,98% и на 27,83%, соответственно; повышение уровня состояния здоровья по ВАШ на 44,75% и на 22,89%, соответственно; уменьшение суточной потребности в приеме НПВП в 4,6 раз и в 1,3 раза соответственно.

После отмены орлистата еще через 6 месяцев выявлено нарастание веса тела и ухудшение клинических признаков ОА: повышение суммарного индекса WOMAC на 23,15%, боли - на 42,63%, хотя эти показатели оставались достоверно ниже по сравнению с исходными данными. У больных ОА коленных суставов, находившихся на немедикаментозной терапии, боль по WOMAC в коленных суставах снизилась по сравнению с исходными показателями на 22,3%, скорее за счет расширения двигательной активности.

В результате проведенной терапии орлистатом в течение 6 месяцев отмечено снижение ОТ на 7,5% и ОБ на 7,9%. У больных ОА коленных суставов в сочетании с метаболическим синдромом (МС) определялась тенденция к более тяжелому течению ОА: более выраженной интенсивности боли, скованности и ФН. В результате проведенной медикаментозной терапии ожирения больных гонартрозом в сочетании с МС отмечено достоверное улучшение всех показателей WOMAC, уровня качества жизни по EQ-5D и ВАШ.

Снижение массы тела только более чем на 10% у больных ОА способствует уменьшению выраженности воспаления, снижению уровня СРБ ($p=0,07$), лептина ($p=0,05$), ИЛ-6 ($p<0,05$). При корреляционном анализе выявлена прямая связь снижения уровня лептина с уменьшением массы тела, уменьшением показателей индекса WOMAC (боль, скованность, ФН, суммарный WOMAC), и обратную корреляционную связь с повышением уровня качества жизни по EQ-5D у больных с 10% потерей веса.

На фоне повышения массы тела у пациентов ОА коленных суставов и ожирением продемонстрирована повышенная экспрессия регулятора клеточной пролиферации m-TOR, маркера апоптозной активности каспазы-3, маркера липогенеза ACC1, маркера деструкции суставного хряща катепсина К, провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного фактора роста TGF β -1 по сравнению с больными со стабильным весом. Выявлены прямые положительные корреляции экспрессии генов клеточного метаболизма и провоспалительного цитокина ФНО- α с интенсивностью боли в коленных суставах по ВАШ и уровнем боли по индексу WOMAC.

Таким образом, было показано, что ожирение утяжеляет течение ОА коленных суставов, вызывает более выраженные клинические проявления ОА, снижает качество жизни больных ОА, поэтому медикаментозная и

немедикаментозная терапия ожирения должна быть включена в стандартную схему лечения больных ОА коленных суставов в сочетании с ожирением. Медикаментозная терапия ожирения с использованием орлистата в сочетании с немедикаментозными методами лечения ожирения у больных ОА коленных суставов эффективна не только в отношении снижения массы тела пациентов, но и улучшения клинических проявлений гонартроза и качества жизни у данных больных. Однако проведение медикаментозной терапии ожирения следует пролонгировать на более длительный срок до стабилизации массы тела. Безопасность медикаментозной терапии ожирения орлистатом дает возможность рассматривать данную схему лечения у пациентов с ОА коленных суставов и высоким ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с дислипидемиями, АГ, СД и МС как необходимый компонент терапии.

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ данных научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. В соответствии с целью работы определены задачи и выбраны методы проведения исследования. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого больного, включающая в себя антропометрические данные, данные осмотра, оценку боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100 мм), сопутствующие заболевания, лечение за период наблюдения. Заполнялся опросник WOMAC, EQ-5D. Диссертант обследовал больных согласно плану исследования. Автор с каждым пациентом на ежемесячных визитах проводил инструктаж по выполнению комплекса гимнастики, которая способствует укреплению, повышению выносливости и улучшению силы мышц, а также упражнений, направленных на разгрузку коленных суставов. Совместно с эндокринологом проводилась работа по коррекции питания пациентов, оценка дневников питания. Диссертантом выполнялась работа с периферической кровью пациентов, освоена методика выделения рибонуклеиновой кислоты методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и перевода ее в комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту для определения экспрессии генов маркеров клеточных реакций. Автором создана электронная база для ввода данных индивидуальных карт. Выполнена статистическая обработка материала, после чего проведен анализ полученных результатов и их обсуждение, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации для клинической практики.

Научная новизна

Впервые в России проведена медикаментозная терапия ожирения у пациентов с ОА коленных суставов и избыточной массой тела. Установлено, что снижение веса тела не менее чем на 10% первоначального веса уменьшает боль,

улучшает функциональное состояние коленных суставов, снижает суточную потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и повышает качество жизни больных.

Показано, что потеря массы тела не менее чем на 10% первоначального веса при ОА влияет на выраженность воспаления и уменьшение уровней провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ) и лептина, снижение последнего, в свою очередь, коррелирует с улучшением клинических проявлений и качества жизни больных ОА коленных суставов.

При увеличении веса больных ОА коленных суставов выявлены более высокие уровни маркеров клеточных реакций: m-TOR, каспазы-3, АСС 1, катепсина К и провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНО- α), свидетельствующие об активации процессов клеточной пролиферации, воспаления, деструкции хряща и синтеза жирных кислот.

Практическая значимость

В ходе исследования установлено, что ожирение утяжеляет клинические признаки ОА, ухудшает качество жизни больных, способствует увеличению количества сопутствующих заболеваний, поэтому немедикаментозные и медикаментозные методы по снижению веса должны обязательно включаться в план ведения больных ОА с избыточной массой тела.

На основании полученных результатов показано, что применение орлистата в сочетании с гипокалорийной диетой и комплексом физических упражнений в течение 6 месяцев, вызывая снижение веса тела, улучшает клинические признаки болезни и качество жизни больных, снижает потребность в НПВП и уровни провоспалительных цитокинов, следовательно, орлистат можно включать в стандартную схему лечения ОА коленных суставов у пациентов с ожирением. Учитывая, что после прекращения лечения вес пациентов опять увеличивался, терапия орлистатом должна быть более длительной.

Немедикаментозные методы лечения ожирения (гипокалорийная диета и лечебная физкультура) за 12 месяцев приводят к стабилизации и даже небольшому снижению массы тела и достоверно уменьшают интенсивность боли, что, по-видимому, связано с расширением физической активности, поэтому в образовательные программы больных ОА и ожирением необходимо включать рекомендации по изменению образа жизни и расширению двигательной активности.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены и используются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с целью проведения терапии, направленной на снижение веса у больных с ОА коленных суставов. Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на V Всероссийском конгрессе по остеопорозу и метаболическим заболеваниям скелета (Москва, 2013г.), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014г.), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Париж, 2014.), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015г.), Европейском конгрессе терапевтов (Москва, 2015г.), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2015г.), XIII Школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой (Москва, 2016г.), III Евразийском конгрессе ревматологов (Минск, 2016г.).

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Медикаментозная терапия ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов» Стребковой Екатерины Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология. Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". На заседании присутствовало 31 член Учёного совета. Результаты голосования: "за" - 31 человек, "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 30 от 20 декабря 2016г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова