

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора
Бабаевой Аиды Руфатовны на диссертацию Гридневой Галины
Игоревны на тему: «Оптимизация терапии метотрексатом больных
ревматоидным артритом», представленную к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22
– Ревматология.**

Актуальность темы

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой социально значимую медицинскую проблему в связи с тем, что он является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов с неуклонно прогрессирующим течением, приводящим не только к существенному снижению качества и продолжительности жизни пациентов, но и к большим финансовым потерям. Последние два десятилетия ознаменовались целым рядом новых достижений в раскрытии патогенеза РА и разработке инновационных методов фармакотерапии РА. Наиболее важным из них следует считать принятие новой стратегии, заключающейся в раннем начале фармакотерапии РА болезнь-модифицирующими препаратами. Современные клинические рекомендации предусматривают применение болезнь-модифицирующих средств сразу после установления диагноза РА (и даже на этапе недифференцированного артрита) с целью достижения стойкой ремиссии либо низкой активности заболевания. Арсенал болезнь-модифицирующих противоревматических средств достаточно разнообразен и включает в себя препараты разных фармакологических групп. Однако международные и отечественные рекомендации по-прежнему рассматривают метотрексат как основной болезнь-модифицирующий препарат, «золотой стандарт» терапии РА.

Следует подчеркнуть, что метотрексат рекомендован как препарат первой линии для лечения РА как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими синтетическими болезнь-модифицирующими препаратами. Более

того, включение метотрексата в схему лечения позволяет повысить эффективность терапии РА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Вместе с тем, как показывают многочисленные исследования и реальная клиническая практика, более трети пациентов прекращают прием метотрексата из-за плохой переносимости или недостаточной эффективности лечения. В связи с этим чрезвычайно важно найти оптимальные подходы к повышению качества лечения РА с применением метотрексата.

Решению этой актуальной научно-практической задачи посвящена кандидатская диссертация Грдневой Г.И., целью которой явилась оптимизация применения метотрексата как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими болезнью-модифицирующими препаратами, в т.ч. ГИБП, при лечении больных РА. Для решения поставленной цели автором было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности подкожной формы метотрексата с анализом факторов, влияющих на результаты лечения, а также с оценкой приверженности пациентов к проводимой терапии. Важным аспектом проведенной работы явился расчет оптимальной дозы препарата с учетом площади поверхности тела пациента, что позволяет индивидуализировать базисную терапию РА.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и рекомендаций подтверждается правильно спланированным дизайном исследования, подбором соответствующей клинической группы (106 пациентов с верифицированным диагнозом РА в соответствии с критериями включения/исключения), являющейся вполне репрезентативной выборкой, а также применением современных методов клинико-лабораторного

мониторинга с анализом комбинированных индексов активности и учетом переносимости лечения.

Для подтверждения достоверности выявленных особенностей и закономерностей автором использованы методы вариационной статистики, непараметрические критерии, оценка корреляционной зависимости. Указанные методы математического анализа были применены в зависимости от характера распределения изучаемых автором признаков: при распределении, близком к нормальному, использованы параметрические критерии, при отличном от нормального распределении – непараметрические показатели. Кроме того, достоверность сделанных автором заключений подтверждена дисперсионным и корреляционным анализом. Проведенная тщательная статистическая обработка клинических и лабораторных данных не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов и основных научных положений, выдвинутых диссертантом, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

В представленной диссертации автором впервые проведен детальный анализ влияния терапии с применением подкожной формы метотрексата на основные показатели, отражающие активность РА. При этом была сопоставлена эффективность лечения у пациентов с различной длительностью заболевания. Проведена оценка эффективности метода быстрого увеличения еженедельной дозы с использованием расчетного дозирования на 1 м^2 для более быстрого достижения терапевтической цели. Кроме того, исследована переносимость различных доз метотрексата с оценкой приверженности пациентов и длительности удержания на проводимой терапии.

В результате проведенного исследования получены новые доказательства эффективности метотрексата в форме подкожных инъекций.

Установлено, что при применении разработанной автором методики расчета индивидуальной дозы существенно улучшаются результаты лечения, при этом снижаются частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с терапией метотрексатом. Небольшая длительность заболевания и возраст менее 60 лет рассматриваются как факторы благоприятного прогноза в плане ответа на терапию метотрексатом.

Практическая значимость результатов исследования несомненна, она заключается в разработке оптимального дозирования и режимов применения подкожной формы метотрексата у больных РА. На основании полученных результатов даны конкретные рекомендации, позволяющие повысить качество и переносимость базисной терапии РА и быстрее достичь целевых показателей активности у пациентов с разной длительностью заболевания. Важно отметить, что реализация предложенного подхода способствовала достижению низкой активности РА у половины пациентов, а ремиссии - у 28%, при этом в группе с ранним РА ремиссии достигли 38% больных.

Структура диссертации традиционная: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации. Текст диссертации изложен на 134 страницах, библиографический указатель содержит 140 источников, из них 16 отечественных. Фактический материал достаточно полно представлен в 38 таблицах, иллюстрирован 12 рисунками, 4 клиническими примерами.

Результаты диссертационного исследования Гридневой Г.И. были изложены в 10 публикациях, среди которых 4 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК. Кроме того, материалы диссертации были апробированы на национальных и международных конгрессах с публикацией тезисов в зарубежных рецензируемых журналах.

Автореферат полностью соответствует содержанию и структуре диссертации. Все поставленные автором задачи были решены. Выводы вполне обоснованны, они вытекают из результатов проведенного исследования и дают основание для конкретных практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет, однако в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы.

1. Могут ли полученные Вами результаты быть экстраполированы на другие формы введения метотрексата, в т.ч. на внутримышечную?
2. Нужно ли применять предложенную Вами методику расчета целевой дозы при использовании других препаратов метотрексата, а также при использовании других синтетических болезнь-модифицирующих средств?
3. Зависел ли ответ на терапию от вида биологического агента в группе пациентов, получавших комбинацию метотрексата и ГИБП?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умаляют научно-практической значимости полученных автором результатов, они говорят о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Гридневой Галины Алексеевны решает актуальную научную задачу повышения качества лечения ревматоидного артрита с применением подкожной формы метотрексата, что имеет важное научно-практическое значение для ревматологии.

С учетом актуальности настоящего исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов, их обоснованности и достоверности, можно сделать заключение, что диссертационная работа Гридневой Г.И. на тему «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» является завершенной самостоятельно

выполненной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии по повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии ревматоидного артрита. Диссертация Гридневой Галины Игоревны полностью соответствует требованиям п.9, предъявляемым к кандидатским диссертациям, «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (редакция от 21.04.2016, № 335), а соискатель Гриднева Галина Игоревна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

**Зав. кафедрой факультетской терапии
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России**

Доктор медицинских наук профессор

Бабаева Аида Руфатовна

arbabeva@list.ru тел. +7 (905)3929400

Подпись доктора мед.наук, профессора

Бабаевой А.Р. заверяю

Ученый секретарь

доктор мед. наук, профессор



Л.Д.Вейсгейм

01 августа 2016