

**Заключение членов экспертной комиссии**  
**диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой**  
от «14» июня 2016 г.

На экспертизу представлены диссертация, автореферат, ксероксы публикаций (4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК) по теме диссертации Гридневой Галины Игоревны.

Диссертация «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представленная Гридневой Г. И. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Ревматология» (14.01.22), выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, 34А), научный руководитель – доктор медицинских наук Муравьев Юрий Владимирович.

Работа Гридневой Г. И. посвящена актуальной проблеме - изучению оптимизации терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом (РА). Несмотря на доказанно высокую эффективность и безопасность метотрексата, препарата выбора при РА, крайне важной проблемой является частота (до 36%) отмен этого препарата. В ходе исследования изучены способы оптимизации терапии метотрексатом больных РА, в том числе с учетом индивидуальных особенностей больных; отработаны способы регистрации и оценки нежелательных реакций (НР) на метотрексат.

В данной работе, выполненной в рамках на большой когорте больных РА (n=106) в возрасте от 22 до 74 лет, впервые в России в рамках общеинститутской программы «РЕМАРКА» проведено длительное контролируемое исследование эффективности и безопасности интенсивного метода назначения метотрексата в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) при РА, показана целесообразность применения его в дозах, рассчитанных на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. Оценена зависимость лечебного эффекта ПК МТ и НР (количества и тяжести) от индекса массы тела больного и дозы МТ. Выявлено, что оптимальная с точки зрения эффективности и безопасности величина расчетной еженедельной дозы составляет 12,5 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Установлено, что частота развития нежелательных реакций не зависит от длительности заболевания и индекса массы тела больного, получающего ПК МТ, не нарастает среди больных в возрасте 60 лет и старше. Определено, что благоприятным прогностическим фактором эффективности метотрексата в форме раствора для подкожного введения является сочетание возраста менее 60 лет и небольшой длительности болезни (менее 6 месяцев).

Анкетирование больных показало, что ПК МТ является удобной лекарственной формой, которую большинство опрошенных готовы применять длительно.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Оптимизация применения МТ в российской когорте больных, не нуждающихся в назначении ГИБП, позволяет достичь в течение 12 месяцев ремиссии или низкой активности у 68 % больных активным РА.

2. Для определения лечебной тактики целесообразно использовать метод расчетного дозирования, ориентируясь на целевой диапазон значений еженедельной дозы ПК МТ — 12,5–15 мг/м<sup>2</sup>;

3. Достижение ремиссии, особенно на ранних этапах лечения, более часто наблюдается у больных с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и менее, что подтверждается динамикой композитных индексов; больные с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> реже нуждаются в назначении ГИБП и чаще демонстрируют хороший эффект терапии (по критериям EULAR). Более высокий ИМТ прямо коррелирует с более высоким значением DAS 28<sub>срб</sub> к 12-му месяцу монотерапии ПК МТ.

4. Благоприятным фактором с точки зрения прогноза эффективности терапии является сочетание небольшой длительности заболевания на момент начала лечения и возраста больных менее 60 лет.

5. Наиболее частыми НР при монотерапии ПК МТ являются повышением АЛТ и/или АСТ, тошнота и постдозовые реакции. Частота и тяжесть НР при монотерапии ПК МТ не различается в группах больных с разной длительностью заболевания и разным ИМТ. Назначение ПК МТ в высоких дозах (25–30 мг в неделю) не приводит к повышению количества и тяжести НР.

6. Назначение ПК МТ в сочетании с низкими дозами пероральных глюкокортикоидов статистически значимо уменьшает потребность в ГИБП.

## Заключение

На основании экспертизы диссертации Гридневой Г.И. «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа соответствует заявленной специальности 14.01.22 «Ревматология» и искомой степени кандидата медицинских наук. В автореферате и материалах публикаций достаточно полно отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Предлагаем назначить в качестве официальных оппонентов:

1. Н.М. Никитину: доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
2. А. Р. Бабаеву: профессор, докт. мед. наук. государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Заведующий кафедрой факультетской терапии

Члены экспертной комиссии  
диссертационного совета при  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

д.м.н. Денисов Л. Н.

д.м.н. Каратеев Д. Е.

проф. д.м.н. Сигидин Я. А.



Подпись <i>Денисов Л.Н., Каратеев Д.Е., Сигидин Я.А.</i>
<b>ЗАВЕРЯЮ.</b>
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им.В.А.Насоновой»
д.м.н. В.Н. Амирджанова <i>В.Н. Амирджанова</i>