

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Шостак Надежды Александровны на диссертацию Королевой Марины Валерьевны «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на 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 диссертации

В настоящее время изучение остеопороза при ревматических заболеваниях представляет большой как клинический, так и теоретический интерес. При ревматоидном артрите доказано непосредственное влияние дисбаланса между продукцией «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов на костную ткань. Считается доказанным, что у больных ревматоидным артритом уже на ранних стадиях болезни наблюдается существенное снижение костной массы.

Последние десятилетия ознаменовались появлением новой стратегии лечения ревматоидного артрита «Тreat to Target – лечение до достижения цели» [Smolen J.S. et al., 2010], ключевая задача которой — максимально быстрое достижение ремиссии либо низкой активности заболевания.

В последние годы для лечения ревматоидного артрита разработан новый класс генно-инженерных биологических препаратов, применение которых позволило существенно повысить эффективность терапии заболевания. Однако данные о влиянии препаратов данной группы на минеральную плотность кости у больных ревматоидным артритом часто противоречивы, что

отражает сложность в определении степени взаимодействия различных факторов на развитие остеопороза.

В связи с этим, представленная работа Королевой М.В., посвященная изучению влияния комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом на минеральную плотность кости у женщин, страдающих ревматоидным артритом, несомненно, является важной и актуальной.

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

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется чёткой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (79 женщин с ревматоидным артритом), применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании проведено тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных. На каждого больного была заполнена индивидуальная карта, включавшая в себя результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования в каждый из периодов наблюдения.

Клиническое исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки, проведено в достаточном объеме. В исследование включено достаточное количество пациентов, в том числе получающих генно-инженерные биологические препараты. В ходе наблюдения изучались клинические, лабораторные и инструментальные показатели активности заболевания. Использовался «золотой стандарт» определения минеральной плотности кости – метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Достоверность результатов подтверждается еще и тем, что изложенные в диссертации

положения построены на проверяемых фактах, согласуются с опубликованными ранее работами других авторов по данной тематике.

Научная новизна не вызывает сомнений. Цель настоящего исследования заключалась в изучении динамики минеральной плотности кости на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом и учетом показателей клинической эффективности терапии у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом. В ходе исследования решались четыре научные задачи по оценке денситометрических показателей шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на фоне четырехлетней терапии комбинации ритуксимаба и метотрексата в сопоставлении с монотерапией метотрексатом, анализу динамики минеральной плотности кости на фоне изучаемой терапии в зависимости от исходной клинической, рентгенологической и лабораторной характеристики женщин с ревматоидным артритом, определению клинической эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом и оценке динамики минеральной плотности кости шейки бедра и поясничного отдела позвоночника с учетом показателей клинической эффективности изучаемой терапии. Реализация данных задач позволила автору сформулировать научную новизну работы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Бесспорным достоинством работы является четырехлетнее наблюдение за женщинами, страдающими ревматоидным артритом, с оценкой динамики минеральной плотности кости и показателей клинической эффективности терапии. При этом показано, что начиная с 36-го месяца лечения ритуксимабом и метотрексатом и до окончания наблюдения зарегистрирована положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра у женщин с ревматоидным артритом. В поясничном отделе позвоночника

наблюдалась стабилизация денситометрических показателей, что может свидетельствовать о замедлении костной резорбции.

Автором впервые установлено, что в подгруппе «ответчиков», получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом, положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра зарегистрирована к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в подгруппе «неответчиков» – к 36-му месяцу лечения.

Анализ результатов позволяет рекомендовать больным ревматоидным артритом с остеопеническим синдромом и высоким риском возникновения остеопоротических переломов назначение комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом не только для лечения, но и с целью профилактики дальнейшего снижения минеральной плотности кости. Чрезвычайно важной для практического здравоохранения следует считать решенную автором задачу по определению клинической эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом по результатам проспективного четырехлетнего наблюдения. Материалы диссертации могут быть использованы в работе терапевтов и ревматологов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.

Результаты исследования были доложены на международных и российских конференциях. Опубликовано 25 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах из списка ВАК, 9 тезисов в иностранной печати.

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

Диссертация М.В. Королевой является завершенным квалификационным трудом, написана в классическом стиле, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и

списка литературы, включающего 212 ссылок, из которых – 86 на отечественных и 126 – на зарубежных авторов. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 17 рисунками.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи работы сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. В главе I «Обзор литературы» автор подробно обсуждает взаимосвязь остеопороза и ревматоидного артрита, и влияние терапии на минеральную плотность кости. Глава написана понятным и доступным языком. В главе II «Материал и методы исследования» представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. Всего в исследование было включено 79 пациентов, что является достаточным для получения статистически достоверных результатов. Описание статистического инструментария достаточно полно и ясно.

Глава III «Результаты собственных исследований и их обсуждение», посвящена детальному анализу полученных данных. Результаты исследования сопровождаются комментариями и выводами. Несмотря на большое количество полученного цифрового материала, автору удалось его систематизировать и представить в виде простых, легко читаемых таблиц и рисунков. Статистическая обработка полученных результатов проведена грамотно, корректно. Используются методы описательной статистики, непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, парный критерий Вилкоксона и др.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с данными литературы. Приведено обобщение и осмысление полученных результатов, раздел написан последовательно и логично.

Выводы, практические рекомендации, выносимые на защиту, вполне обоснованы и соответствуют результатам работы.

В целом, диссертационная работа М.В. Королевой отличается актуальностью поставленных задач, их своевременностью, тщательным и методически правильным анализом достаточного объема клинического материала, современной статистической обработкой результатов, достоверностью и обоснованностью выводов. Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

При знакомстве с работой М. В. Королевой возникли некоторые вопросы:

1. С чем, по Вашему мнению, связано отсутствие влияния монотерапии метотрексатом на денситометрические показатели больных ревматоидным артритом в сравнении с показателями пациентов, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом?
2. В течении четырехлетнего периода наблюдения были ли зарегистрированы нежелательные явления у больных, получавших комбинированную терапию, и не потребовали ли они отмены лечения?

Заключение

Диссертационная работа Королевой Марины Валерьевны «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Т.А. Раскиной, является законченным научным исследованием, выполненным на актуальную тему, содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическим подходам, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Заведующая кафедрой факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук
профессор

Надежда Александровна Шостак

Подпись проф. Шостак Н.А. заверяю:

Адрес автора отзыва: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, тел. +7 916-142-29-18, e-mail: nshostak44@mail.ru

подпись заверяю

