

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ходус Е.А. «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по специальности 14.01.22 – ревматология

По данным ВОЗ распространенность ревматоидного артрита (РА) достигает около 1%. Немаловажный социальный аспект данного заболевания обусловлен прогрессирующим развитием стойкой деформации суставов, что, при отсутствии адекватной терапии, ведет к ранней потере трудоспособности, самообслуживания и тяжелой инвалидизации больных.

На сегодняшний день возможности медикаментозной терапии РА представлены достаточно широким спектром лекарственных средств с разными механизмами действия. Согласно рекомендациям препаратом первой линии терапии РА признан метотрексат (МТ), как достаточно эффективный компонент стратегии «Treat to target» направленной на достижение ремиссии или низкой активности болезни в целях замедления ее прогрессирования и профилактике деструктивных изменений.

Однако, как показывает клиническая практика, не у всех больных РА терапия МТ одинаково эффективна и может сопровождаться рядом побочных эффектов, чаще всего нарушением функции печени, что требует своевременной смены лечебной тактики на другие группы базисных или таргетных препаратов, или генно-инженерную биологическую терапию.

В течение последних лет в ходе различных клинических и экспериментальных исследований установлено, что эффективность и безопасность лекарственной терапии могут быть генетически обусловлены, в том числе мутациями генов, кодирующих механизмы биотрансформации препаратов. Индивидуальные особенности эффективности и безопасности МТ у больных РА могут быть детерминированы рядом аллельных



полиморфизмов генов фолатного цикла, типирование которых направлено на идентификацию маркеров неэффективности и нежелательных реакций проводимого лечения и возможности прогнозирования терапевтического ответа на МТ.

Вышесказанные аспекты свидетельствуют о несомненной актуальности и обоснованности выбора темы диссертации Е.А. Ходус.

Научная новизна исследования заключается в расширенной одномоментной оценке особенностей распределения аллелей и генотипов пяти генов фолатного цикла RFC-1 80G>A, GGH -401C>T, MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TS (TSER 2R/3R и TS 6bpdel/ins), в том числе гаплотипов генов MTHFR и TS у больных РА с последующей оценкой их корреляции с эффективностью и побочными эффектами МТ.

Цель и задачи исследования четко сформулированы и имеют профилактическую направленность в отношении предупреждения резистентности и побочных эффектов МТ.

Достаточный объем клинического материала представлен 85 больными с достоверным диагнозом РА «наивными» по базисной терапии МТ с последующей оценкой ее эффективности и переносимости в процессе шестимесячного лечения.

В ходе двухэтапной работы с применением современных методов молекулярно-генетического типирования автором идентифицированы возможные предикторы эффективности, резистентности и низкого риска гепатотоксичности МТ у больных РА, что имеет статистическое подтверждение.

Автором проанализировано большое количество литературных источников (28 отечественных и 118 иностранных), посвященных вышеуказанной проблеме.

Основные результаты работы Е.А. Ходус отражены в достаточном количестве публикаций в журналах, которые включены в перечень



рецензируемых научных изданий для опубликования основных результатов диссертации.

Несомненная практическая значимость исследования заключается в возможности внедрения результатов работы Е.А. Ходус в реальную клиническую практику врачей ревматологов в целях индивидуального подхода к назначению базисной терапии МТ при РА.

Таким образом, необходимо отметить, что тема раскрыта полностью, результаты исследования тщательно проанализированы и статистически обработаны, выводы достаточно обоснованы и строго соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Выполненная работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Е.А. Ходус заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Заведующая кафедрой семейной медицины  
ГБОУ ДПО ИГМАПО – филиала РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
главный внештатный ревматолог МЗ Иркутской области

Меньшикова Л.В.

Подпись д.м.н., проф. Меньшиковой Л.В. заверяю

Подпись *Меньшиковой Л.В.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Ивч. отдела кадров *Л.В. Меньшикова*

Адрес: 664079 Иркутск, мр-н Юбилейный, 100

Телефон: 8 (3952)46 53 26

Адрес электронной почты: <http://www.igmapo.ru>