

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Бабаевой А.Р. на диссертацию Ходус Елены Андреевны на тему:
«Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии
метотрексатом при ревматоидном артрите» представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.22 – Ревматология**

Актуальность избранной темы

Распространенность ревматоидного артрита (РА) в мировой популяции на сегодняшний день составляет около 1%. В Российской Федерации по данным эпидемиологических исследований эти цифры достигают 0,61-1%. Кроме широкого распространения для РА характерен важный социальный аспект – как следствие прогрессирующей деструкции суставов с потерей трудоспособности и инвалидизацией в течение примерно 5 лет от дебюта заболевания. Несмотря на значительное развитие современной ревматологии эффективная болезнь-модифицирующая терапия РА остается одной из актуальных проблем клинической медицины. На сегодняшний день «золотым стандартом» терапии РА признан метотрексат (МТ), ввиду его доказанного противовоспалительного и иммунодепрессивного эффекта. К сожалению, терапия МТ не у всех больных РА одинаково эффективна и безопасна, что в части случаев диктует необходимость смены базисного лечения на другие группы препаратов, однако «окно терапевтических возможностей» оказывается уже упущено. В различных исследованиях доказано, что эффективность и переносимость лекарственной терапии обусловлены различными генетическими особенностями индивидов и предварительное их знание может иметь прогностическое значение в предупреждении вышеуказанных осложнений.

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что диссертационная работа Ходус Е.А., посвященная поиску генетических маркеров терапевтической эффективности и токсичности МТ у больных РА является актуальной для современной ревматологии.

системы дополнительного профессионального образования, а также в практической деятельности клинического отделения ООО «СОНАР».

Общая оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Текст диссертации изложен на 96 страницах, содержит 18 таблиц и 4 рисунка, что облегчает восприятие материала. Список литературы включает в себя 146 источников, из них 18 отечественных и 128 зарубежных.

Обзор литературы представляет собой подробный подбор данных, отражающих основные положения, касающиеся основ иммунопатогенеза и принципов терапии РА, механизма действия и возможных побочных эффектов МТ, а также их взаимосвязи с различными SNP генов фолатного цикла, что свидетельствует о достаточно глубоком знании вопросов в сфере обозначенной темы и обосновывает актуальность избранной темы.

Во второй главе, посвященной изложению материала и методов исследования, автор представляет клиническую характеристику 85 больных РА, которым впервые была назначена базисная противовоспалительная терапия МТ с последующей оценкой эффективности и переносимости лечения через 6 месяцев. Набор больных проводился вне зависимости от стадии, степени активности заболевания, пола и возраста пациентов. У всех больных был проведен подробный сбор анамнеза и физикальный осмотр. Комплексное обследование больных включало стандартные методы клинического и биохимического лабораторного исследования, а также иммунологические и инструментальные методы. Исследование молекулярно-генетического статуса больных РА осуществлялось современным методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Все данные обработаны с применением современных статистических методов.

Третья глава содержит результаты собственных исследований и их обсуждение. В данном разделе диссертант приводит результаты собственных исследований, обобщает полученную в исследовании информацию, сравнивает собственные данные с данными других исследователей, аргументирует свои заключения.

Выводы и практические рекомендации надежно обоснованы, подтверждены представленным материалом и логически вытекают из содержания научной работы.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в научных публикациях, а также представлены на II Всероссийской школе-конференции молодых учёных «Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии» в рамках Пермского научного форума (Пермь, 2015 г.), XIV Конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017 г.).

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к работе нет.

При изучении материала диссертации возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы объясняете тот факт, что частота гепатотоксичности метотрексата была выше в группе пациентов, резистентных к этому препарату. Каков механизм этого феномена?
2. Как конкретно реализуется риск непереносимости и неэффективности метотрексата при ассоциации с определенным генотипом фолатного цикла? Существуют ли другие механизмы, регулирующие ответ на метотрексат?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умаляют научно-практической значимости работы, несомненным достоинством которой является то, что впервые изучены особенности распределения аллелей и генотипов генов фолатного цикла у больных РА с разным терапевтическим ответом на МТ и выделены возможные генетические маркеры эффективности, резистентности и низкой гепатотоксичности терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведено тщательное изучение и анализ 146 источников современной литературы по теме исследования, что позволило получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, а также сформулировать цель, задачи и методы исследования. Работа выполнена на достаточном по объему клиническом материале, включившем 85 больных с достоверным диагнозом РА. Исследование проведено с применением современных методов молекулярно-генетического типирования с определением однонуклеотидных полиморфизмов (SNP - single nucleotide polymorphism) ряда генов фолатного цикла, в том числе RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS с последующей статистической обработкой их взаимосвязи с эффективностью и гепатотоксичностью терапии МТ. В ходе исследования выделены возможные генетические маркеры терапевтического ответа на МТ. Таким образом, достаточный объем, избранный дизайн, современные и адекватные поставленным задачам методы исследования, корректный статистический анализ – обеспечили достоверность полученных результатов, выводов, положений и рекомендаций, изложенных в диссертации.

Достоверность и новизна дизайна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В рамках исследования проведенного диссертантом впервые установлено, что индивидуальные различия терапевтического ответа на МТ у больных РА зависят от ряда SNP генов фолатного цикла, регулирующих механизм его цитостатического действия. Автором впервые показано, что предварительное молекулярно-генетическое типирование больных РА имеет важное прогностическое значение для индивидуального подхода к

назначению базисной противовоспалительной терапии МТ с минимизацией риска резистентности и побочных эффектов лечения.

Диссертантом впервые дан одномоментный сравнительный анализ распределения частот 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 6bp del/ins) у больных РА и впервые проведена оценка корреляции различий терапевтической эффективности МТ с генотипическими комбинациями полиморфных вариантов генов транспортеров RFC-1 и MDR1, на основании чего выделены вероятные маркеры эффективности, резистентности и низкой гепатотоксичности лечения.

Правильность методического подхода и тщательная статистическая обработка материала позволяют считать обоснованными полученные выводы и практические рекомендации с позиций научно-доказательной медицины.

Научная и практическая ценность результатов исследования

Выполненная работа несомненно имеет выраженную научно-практическую ценность, так как в ней представлена возможность индивидуального прогнозирования терапевтического ответа на МТ, что обосновывает необходимость внедрения предварительного молекулярно-генетического типирования больных РА в реальную клиническую практику врачей ревматологов для персонализированного подхода к назначению базисного лечения. Итоги работы направлены на дальнейшее развитие фармакогенетических исследований в области ревматологии с целью предупреждения резистентности и осложнений лекарственной терапии.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования уже используются в учебном процессе кафедры Терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России при обучении врачей

Заключение

Диссертация Ходус Е.А. является законченным самостоятельно выполненным исследованием на актуальную тему, в котором решена актуальная научно-практическая задача повышения качества лечения ревматоидного артрита на основании оценки генетических предикторов эффективности и переносимости метотрексата, что имеет важное значение для ревматологии. Таким образом, диссертационная работа Ходус Е.А. полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой
факультетской терапии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»

Аида Руфатовна Бабаева

Подпись профессора Бабаевой А.Р. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ВолГМУ

Доктор мед. наук профессор

А.А.Воробьев

Адрес 400131 г.Волгоград, пл.Павших борцов, 1. ВолГМУ

Email arbabaeva@list.ru тел. 89053929400