

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор  
по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Д.м.н., профессор  
М.Ю. Герасименко  
2019.



## **ОТЗЫВ**

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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 темы выполненной работы**

Ревматоидный артрит (РА) одно из наиболее частых ревматических заболеваний распространенность которого в мире и, в том числе, в Российской Федерации, достигает 1%. Для РА характерны неуклонно прогрессирующие, стойкие деструктивные изменения в суставах с последующей потерей трудоспособности и инвалидизацией.

На сегодняшний день эффективная базисная противовоспалительная терапия РА остается одной из актуальных проблем ревматологии. Препаратом первой линии базисного лечения РА признан метотрексат (МТ),

как препарат с доказанным антидеструктивным действием. Однако терапия МТ не у всех больных РА одинаково эффективна, а у части пациентов встречаются различные побочные эффекты, чаще всего в виде токсического гепатита. Вышеуказанные причины неэффективности лечения ведут к прогрессированию деструктивных изменений в суставах и диктуют необходимость смены противовоспалительной терапии на другие группы базисных препаратов или дорогостоящие генно-инженерные биологические препараты.

На сегодняшний день доказано, что различия в эффективности и переносимости лекарственной терапии обусловлены индивидуальными генетическими особенностями пациентов и предварительное их определение может служить прогностическими маркерами формирования терапевтического ответа на то или иное лекарственное средство.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Е.А. Ходус, посвященная поиску генетических предикторов эффективности и гепатотоксичности МТ у больных РА является актуальной для современной клинической медицины в целом и ревматологии в частности.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

На основании данных проведенного исследования диссертантом установлено, что индивидуальные различия терапевтического ответа на МТ у больных РА могут быть генетически обусловлены, а именно, зависеть от аллельных полиморфизмов ряда генов фолатного цикла, регулирующих механизм цитостатического действия препарата.

В работе впервые дан одномоментный анализ распределения частот встречаемости аллелей и генотипов следующих 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 проанализирована их корреляция с эффективностью и токсичностью терапии МТ, на основании чего определены

возможные предикторы эффективности, резистентности и низкого риска гепатотоксичности МТ.

Также, впервые установлена большая зависимость различий эффективности терапии РА с генотипическими комбинациями полиморфных вариантов генов транспортеров МТ: RFC-180G>A и MDR1 C3435T, чем их отдельное влияние на исходы проводимого лечения.

### **Значимость полученных соискателем результатов исследования для науки и практики**

Диссертационная работа открывает возможности персонализированного подхода в терапии РА. Полученные автором данные о генетической природе вариабельности терапевтического ответа на МТ позволили установить возможные предикторы эффективности, резистентности и низкого риска гепатотоксичности в лечении больных РА, что направлено на оптимизацию оказания медицинской помощи при данном заболевании, своевременную профилактику неэффективности и побочных эффектов МТ и, как следствие, сохранение функциональных способностей пациентов и предупреждение социально-экономических потерь от РА.

Проведенное исследование открывает возможности дальнейшей идентификации генетических маркеров эффективности и токсичности МТ, в том числе аллельных полиморфизмов других генов фолатного цикла или их комбинаций, так как выполненная на сегодняшний день работа затрагивает только часть ферментов, включенных в процесс биотрансформации препарата.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей ревматологов как амбулаторного, так и стационарного звена для

персонализированного подхода к назначению базисной терапии МТ у больных РА. В настоящее время результаты исследования применяются на практике клинического отделения ООО «СОНАР» в целях повышения эффективности и профилактики осложнений базисного лечения МТ у больных РА.

Полученные данные могут быть внедрены в учебный процесс образовательных медицинских учреждений и учреждений последипломного образования и уже используются в цикле лекций и практических занятий по ревматологии кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ для повышения информированности врачей о новых возможностях лечения РА.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ходу Елены Андреевны на тему: «Предикторы эффективности и гепатотоксичности метотрексата при ревматоидном артрите», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – идентификация генетических маркеров терапевтического ответа на метотрексат для персонализированного подхода к лечению больных ревматоидным артритом в целях повышения эффективности и снижения риска лекарственных осложнений, что имеет существенное значение для клинической ревматологии.

Диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции № 335 от 24.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Отзыв на диссертационную работу Ходус Е.А. «Предикторы эффективности и гепатотоксичности метотрексата при ревматоидном артрите» обсужден и утвержден на заседании кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, (протокол № 1 от 20 января 2020 года).

Доктор медицинских наук,  
доцент кафедры ревматологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Годзенко Алла Александровна

Даю согласие на обработку моих персональных данных

123995, Москва, ул. Баррикадная д.2/1, стр.1  
Телефон: +7 (499) 252-21-04  
Факс: +7 (499) 254-98-05  
e-mail [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)  
Web-сайт <http://www.rmapo.ru>

Подпись доктора медицинских наук, доцента Годзенко А.А. удостоверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России



Савченко Людмила Михайловна