

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) в рамках научной темы «Профилактика приступов подагры для инициации уратснижающей терапии» (государственный регистрационный номер АААА-А16-122600082-3, УДК 616.72-002.78:616.72-018.3-003.86, одобрение Независимого Комитета по Этике при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой от 02.02.2017 г., протокол № 3), в рамках исследования «Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей (фебуксостат (Азурикс®) в сравнении с аллопуринолом) и противовоспалительной терапии на качество жизни, риск развития приступов артрита и уровень урикемии у пациентов с подагрой в рутинной клинической практике» (одобрение Независимого Комитета по Этике при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой от 18.04.2019 г., протокол № 10), а также в рамках научной темы «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (государственный регистрационный номер АААА-А20-120040190014-8, УДК 616.72-002.78:616.72-018.3-003.86, одобрение Независимого Комитета по Этике при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой от 27.02.2020 г., протокол № 5).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Целью работы являлась разработка и апробация алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии в рамках проспективного одноцентрового исследования у пациентов с подагрой.

В основу работы положены результаты проспективного исследования, включавшего 155 пациентов с подагрой. Период наблюдения за каждым пациентом составлял не менее 6 месяцев (26 недель) непрерывного применения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии.

При инициации уратснижающей терапии назначался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут, доза увеличивалась до достижения целевого уровня МК (максимально – до 900

мг/сут), а у пациентов с рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73м² до 300 мг/сут. При недостаточной эффективности аллопуринола (недостижении целевого уровня МК сыворотки <360 мкмоль/л, у пациентов с тяжелой подагрой – <300 мкмоль/л), развитии нежелательных реакций (НР) препарат был заменен на фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, с титрованием до 120 мг/сут при необходимости (недостижении целевого уровня МК) каждые 2-3 недели.

В качестве профилактики приступов артрита препаратом выбора являлся колхицин 0,5 мг/сут, в случае наличия противопоказаний и/или плохой переносимости - НПВП в минимальной эффективной противовоспалительной дозе, при их непереносимости или наличии противопоказаний – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут). Пациенты, имеющие противопоказания к назначению всех противовоспалительных препаратов вошли в группу контроля.

В исследовании проводилось клиническое, лабораторное обследование пациентов, оценивалась эффективность, безопасность проводимой терапии, оценка качества жизни пациентов при применении комбинированной терапии и статистическая обработка данных.

Большинство пациентов, включенных в исследование, были мужского пола (91,6%), возраст – от 25 до 73 лет (51,2±10,8 г), общая длительность заболевания – от 4 месяцев до 35 лет (9,9 [4,9;15,2] г), количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания - от 1 до 36 суставов (6 [4;10]), частота приступов артрита в год составила от 1 до 24 (6 [4;15]). Подкожные тофусы были зарегистрированы почти у половины пациентов, включенных в исследование (45,8%).

Из 155 пациентов, включенных в исследование, всего 142 (91,6%) завершило шестимесячный прием уратснижающих препаратов.

При последовательном назначении различных ингибиторов ксантинооксидазы целевого уровня МК удалось достичь всего у 106 (68,4%) пациентов из 155, включенных в исследование. Из них прием аллопуринола позволил достичь цели терапии 52 (73,2%) пациентам из 71, фебуксостат – 54 (72%) пациентам из 75. Всего у 19 пациентов из 155 (12,3%) была зарегистрирована неэффективность применения предложенной схемы назначения уратснижающей терапии в максимально допустимых дозах. У 21 (13,5%) пациента была зафиксирована неэффективность препаратов в принимаемых (не максимально допустимых) дозах по причине потери эффективности в течение времени. У 7 (5%) развитие НР за время наблюдения (у 3 при приеме аллопуринола (эти пациенты были переведены на терапию фебуксостатом), у 4 – фебуксостата), у 5 (3%) самостоятельный отказ от дальнейшего участия в исследовании (у 4 при приеме аллопуринола, у 1 – фебуксостата).

89 (71,2%) пациентов получали колхицин, 20 (16%) – НПВП, 16 (12,8%) – ГК на протяжении 6 месяцев, после инициации уратснижающей терапии. Группа контроля состояла из 21 пациента, которым было противопоказано назначение любого из противовоспалительных препаратов. Применение низких доз колхицина или НПВП или ГК на протяжении первых 6 месяцев приёма уратснижающих препаратов характеризовался низкой частотой развития НР, ассоциировался с достоверным снижением частоты и длительности приступов артрита и интенсивности боли в случае их развития и позволяло избежать приступов у 57,3% пациентов.

На протяжении первых 3-х месяцев наблюдения отсутствие развития приступов артрита регистрировалось при приеме НПВП у 14 (70%), колхицина у 51 (57,3%), ГК – 6 (37,5%) пациентов. Таким образом, при приеме НПВП в первые 3 месяца профилактической противовоспалительной терапии отсутствие приступов артрита регистрировалось достоверно чаще чем при приеме ГК ($p < 0,05$), но не при приеме колхицина ($p = 0,3$), при сравнении колхицина и ГК достоверных различий также получено не было ($p = 0,1$).

На протяжении с 3 по 6 месяц наблюдения не было приступов артрита у 19 (95%), колхицина – 79 (88,8%), ГК – 10 (62,5%) пациентов (рис. 10). Так, в период с 3 по 6 месяцы достоверно реже развивались приступы артрита у пациентов, принимавших НПВП и колхицин, чем у принимавших ГК ($p = 0,02$ и $p = 0,008$, соответственно), различий между НПВП и колхицином не было ($p = 0,6$). На протяжении всех 6 месяцев не было приступов артрита у 48 (53,9%) пациентов, получавших колхицин, у 14 (70%) – НПВП, у 5 (31,3%) – ГК. Достоверные различия были получены только между группой НПВП и ГК ($p = 0,02$), различий между группой НПВП и колхицином и между ГК и колхицином не получено ($p = 0,19$ и $p = 0,095$, соответственно).

В первые 3 месяца наблюдения интенсивность боли по ВАШ боли при развитии приступа подагры при лечении НПВП составила $56,3 \pm 12,5$ мм, при приеме колхицина – $50,4 \pm 12,8$ мм, ГК – $58,8 \pm 6,4$ мм, различия в группах не были достоверны, $p > 0,05$ во всех случаях. В период с 3 по 6 месяц наблюдения ВАШ боли при лечении НПВП составила 40 мм, при приеме колхицина – $39,7 \pm 12,6$ мм, ГК – $52,1 \pm 22,6$ мм, различия в группах также не были достоверны, $p > 0,05$ во всех случаях. За все время 6-ти месячного наблюдения ВАШ боли при развитии артрита при приеме НПВП составила $49,1 \pm 13$ мм, колхицина – $46,7 \pm 6,2$ мм, ГК – $54,2 \pm 17,1$ мм, достоверные различия были получены только между группами колхицина и ГК ($p = 0,023$), во всех остальных случаях различия были не достоверны ($p > 0,05$).

В первые 3 месяца статистически значимых различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено:

при применении НПВП – 3 [1,5; 4] дня, колхицина – 5 [3; 7] дней и ГК – 5 [4; 6] дней ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако в период с 3 по 6 месяц их длительность была меньше при приеме НПВП (1 [1; 2,5] день) при сопоставлении с использованием колхицина (4 [2; 5] дня) и ГК (3 [2; 3] дня) $p < 0,05$ по сравнению с НПВП. На протяжении всех 6-ти месяцев длительность приступов артрита была достоверно меньшей у пациентов, получавших НПВП (2 [2; 4] дня) по сравнению с пациентами, получавшими колхицин (4 [3; 6] дней) и ГК (4 [3; 5] дня) ($p < 0,05$, в обоих случаях), различий между пациентами получавшими колхицин и ГК обнаружены не были.

Также были получены данные, что применение комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит достоверному улучшению как физического и психического компонентов качества жизни, при этом достижение целевого уровня МК сыворотки связано с достоверно лучшей динамикой показателей КЖ по всем исследуемым параметрам (согласно опроснику SF-36).

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого больного. Автор осуществлял набор материала, клинический осмотр больных, проводил анализ лабораторных и других инструментальных методов обследования пациентов в соответствии с планом исследования. Диссертантом была разработана специальная электронная база для хранения и использования данных; самостоятельно произведена статистическая обработка материала. Полученные данные были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с научными данными, на основании их сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного клинического и статистического анализа полученных результатов. Личный вклад автора составляет более 85% от общего объема выполненной работы.

Научная новизна исследования

Впервые разработан, апробирован и внедрен алгоритм комбинированного применения уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой.

Впервые в мире выполнено сравнение эффективности и безопасности трёх групп различных противовоспалительных препаратов (НПВП, колхицин, ГК), назначаемых для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой при инициации уратснижающей терапии.

Впервые в Российской Федерации изучена роль полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) в прогнозировании эффективности уратснижающей терапии (аллопуринола и фебуксостата).

Практическая значимость исследования

Предложены рекомендации для внедрения в реальную клиническую практику алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии для лечения больных с подагрой в Российской Федерации, основанном на комбинированном назначении ингибиторов ксантиноксидазы в дозах, необходимых для достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, и применения различных противовоспалительных препаратов.

Внедрение в практику

Основные результаты работы внедрены в практику ведения больных ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой», а также в учебную программу подготовки ординаторов и циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей в ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой».

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Московская область, 2019 г.), XVII Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019 г.), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с международным участием «Современная ревматология - эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019 г.), XIX Всероссийской Школе ревматологов им. академика В.А.Насоновой с международным участием «Ревматология – характер системный» (Москва, 2020 г.), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

По результатам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 оригинальных статей и литературный обзор, в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 1 глава в иностранном издании, 3 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Чикина, М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 6. – С. 760-766. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-760-766.
2. Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные) // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14. – № 4. – С. 70-75. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75.
3. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные) // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14. – № 2. – С. 97-103. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
4. Елисеев М.С., Чикина М.Н., И. А. Гусева и др. Связь полиморфизма Q141K гена ABCG2 с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование) // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 6. – С. 55-60. – DOI 10.14412/19967012-2021-6-55-60.
5. Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 3. – С. 62-68. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.

6. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования) // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 50-55. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
7. Чикина М. Н., Елисеев М. С., Желябина О. В. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – №. 2. – С. 50-56. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-50-56>
8. Елисеев М.С., Чикина М.Н. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 90–95.

Другие публикации

1. Maxim Eliseev, Maria Chikina and Evgeny Nasonov (February 15th 2019). Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.84456. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/prophylaxis-of-acute-arthritis-at-initiation-of-urate-lowering-therapy-in-gout-patients>.
2. Chikina M., Eliseev M., Sheliabina O. Application of the EULAR 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). Ann Rheum Dis, volume 79, supplement 1, year 2020, page 1761. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5171.
3. Chikina M., Eliseev M. Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). Ann Rheum Dis, volume 79, supplement 1, year 2020, page 1761. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
4. Чикина М. Н., Ильиных Е. В., Желябина О. В., Новикова А. М., Елисеев М. С. Применение колхицина в качестве профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой. Тезисы V Евразийского Конгресса ревматологов. Москва 24–26 сентября 2020. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):577–626.

Заключение

Диссертация Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» является законченной научно - квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» может быть представлена к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на специализированном Ученом совете по специальности 3.1.27 - «ревматология».

Заключение принято на заседании Ученого совета Ученом совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Присутствовали 79 сотрудников института, в том числе 27 из 42 членов Ученого совета. Результаты голосования: «за» - 27, «против» - нет, «воздержалось»-нет, протокол № 15 от 29 июня 2021 г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
к.м.н.



О.А. Никитинская