

Заключение

членов экспертной комиссии диссертационного совета
24.1.182.01 при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по
диссертационной работе Чикиной Марии Николаевны
от «10» апреля 2023 года

Комиссия в составе доктора медицинских наук Балабановой Риммы Михайловны, доктора медицинских наук Чичасовой Натальи Владимировны, доктора медицинских наук Эрдеса Шандора Фёдоровича избрана для определения соответствия диссертации Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

На экспертизу представлены диссертация, автореферат, копии 7 публикаций (из них 7 статей в научных рецензируемых журналах, включённых в Перечень ВАК при Минобрнауки, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук) по теме диссертации Чикиной Марии Николаевны.

Диссертация «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой», представленная Чикиной М.Н. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.), научный руководитель – кандидат медицинских наук Елисеев Максим Сергеевич.

Изучив представленные материалы, комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Чикиной М.Н., посвященная подагре, одному из социально значимых заболеваний, представляет научный и практический интерес.

В основу работы положены результаты проспективного исследования. В исследование вошли пациенты с подагрой, обследованные и находившиеся на лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В результате исследования было показано, что титрование аллопуринола до максимально допустимых доз (900 мг в сутки) позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке у 94,4% пациентов и поддерживать его на протяжении 6 месяцев наблюдения в большинстве случаев (73,2% пациентов).

Последовательное назначение аллопуринола и фебуксостата (при наличии неэффективности и/или нежелательных реакций при приеме аллопуринола) приводит к возможности стойкого поддержания целевого уровня МК сыворотки в большинстве случаев (68,4%).

Наличие гетерозиготного (СА/АА) генотипа гена ABCG2 не влияет на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола, но связано с необходимостью использования больших суточных доз.

Проведение профилактической противовоспалительной терапии путем назначения низких доз колхицина или НПВП или ГК возможно у 86,5% пациентов с подагрой.

Применение низких доз колхицина или НПВП, или ГК на протяжении первых 6 месяцев приёма уратснижающих препаратов характеризуется низкой частотой развития НР, ассоциируется с достоверным снижением частоты и длительности приступов артрита, интенсивности боли в случае их развития и позволяет избежать приступов у 57,3% пациентов.

Вероятность развития острых приступов у пациентов, получающих профилактическую противовоспалительную терапию, меньше при применении колхицина и НПВП, больше – при ГК. При этом интенсивность боли при развитии приступов артрита сопоставима для всех исследуемых препаратов и достоверно меньше, чем у пациентов, имеющих противопоказания к назначению профилактической противовоспалительной терапии.

Применение комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению как физического, так и психического компонентов КЖ (согласно опроснику SF-36), при этом достижение целевого уровня МК сыворотки связано с достоверно лучшей динамикой показателей КЖ по всем исследуемым параметрам

Помимо ревматологов полученные результаты могут быть полезны практически врачам других специальностей: терапевтам, врачам общей практики. Всем пациентам с подагрой следует назначать уратснижающую терапию аллопуринолом, начиная с низких доз (100 мг/сут) с последующим её титрованием до максимально допустимой (900 мг/сут, при рСКФ 30–60 мл/мин/1,73м² – до 300 мг/сут) до достижения целевого уровня МК сыворотки. В случае неэффективности аллопуринола и/или наличия противопоказаний к его назначению должен быть назначен фебуксостат 80 мг/сут с последующим титрованием дозы до 120 мг/сут при необходимости. При достижении целевого уровня МК сыворотки рекомендовано контролировать данный показатель не реже чем каждые 6 месяцев с целью динамической оценки эффективности принимаемой дозы уратснижающего препарата. Наличие гетерозиготного (СА/АА) генотипа гена ABCG2 не влияет на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола, но связано с необходимостью использования больших суточных доз. Всем пациентам с подагрой должна быть рассмотрена возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающих препаратов, путем назначения колхицина или НПВП или ГК. При выборе препарата для профилактики приступов артрита рекомендовано рассматривать в качестве препарата первой линии терапии колхицин 0,5 мг/сут, при наличии противопоказаний к его применению – НПВП в минимальных терапевтических дозах, наличии противопоказаний к применению НПВП – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут).

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. Последовательное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) приводит к стойкому снижению МК сыворотки, достаточному для поддержания целевого уровня МК у большинства пациентов с подагрой.

2. Полиморфизм 421С>А гена ABCG2 (rs2231142) не оказывает существенного влияния на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при терапии аллопуринолом и его определение в рутинной клинической практике нецелесообразно.

3. Назначение профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающей терапии приводит к достоверному снижению частоты приступов артрита, их длительности и интенсивности боли в случае возникновения.

4. Длительное использование НПВП и колхицина более эффективно в отношении снижения частоты приступов артрита, чем ГК. Колхицин, НПВП и ГК одинаково снижают интенсивность боли в случае развития приступов артрита, однако НПВП более действенные для уменьшения их длительности.

5. Использование комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению показателей качества жизни, особенно при достижении целевого уровня МК сыворотки.

Заключение

Проведена экспертиза рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой», представленных Чикиной М.Н., на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.27 Ревматология. В автореферате и материалах 7 статей, опубликованных в центральных рецензируемых журналах, включённых в Перечень ВАК при Минобрнауки, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, в полной мере отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. Насоновой.

Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

1. Цурко Владимира Викторович, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ.
2. Кушнаренок Наталью Николаевну, доктора медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России).

В качестве ведущего учреждения – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Члены экспертной комиссии диссертационного совета:

д.м.н., проф. Балабанова Р.М.



д.м.н., проф. Чичасова Н.В.



д.м.н., проф. Эрдес Ш.Ф.

Подпись д.м.н., проф. Балабановой Р.М., д.м.н., проф. Чичасовой Н.В., д.м.н., проф. Эрдеса Ш.Ф. заверяю

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



О.А. Никитинская