

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цурко Владимира Викторовича на диссертационную работу Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 3.1.27 – «Ревматология»

Актуальность исследования

Подагра — хроническое системное аутовоспалительное тофусное заболевание из группы микрокристаллических артритов, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развивающимся, в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Основной целью лечения подагры является нормализация и удержание в допустимых значениях сывороточного уровня мочевой кислоты (сМК) путем применения уратснижающих препаратов. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано всего два препарата, ингибиторов ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат. Препаратом первой линии терапии, что постулируют все основные рекомендации, является аллопуринол, предлагается его титрование до максимально допустимой дозы (900 мг/сут), а в случае его неэффективности или развития неблагоприятных реакций используется фебуксостат. Оба препарата хорошо изучены, доказана их

эффективность, однако работ, показывающих возможность применения непосредственно алгоритма последовательного назначения этих препаратов и титрования до максимально возможных доз на сегодняшний день, нет.

Известно, что назначение уратснижающих препаратов влечет за собой риск, особенно в первые месяцы уратснижающей терапии. Согласно всем ведущим рекомендациям по лечению подагры для минимизации этого риска развития приступов артрита необходимо назначение противовоспалительных препаратов в минимальных дозах. В качестве профилактики обострений суставного синдрома при инициации уратснижающей терапии рекомендуется назначать колхицин в минимальных дозах или НПВП, также возможно назначение глюкокортикоидов (ГК) при наличии у пациента противопоказаний к применению НПВП и колхицина. Следует отметить, что доказательная база, на которой основаны данные рекомендации, не велика, а в имеющихся единичных работах, большинство из которых ретроспективные, сравнивалось максимум два противовоспалительных препарата.

Учитывая вышесказанное, настоящее диссертационное исследование, без сомнения, является значимым для современного научного медицинского, и предлагает рациональные пути решения.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна

Цель и задачи сформулированы четко и корректно.

Не вызывает сомнений новизна основных положений работы. Так, 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 и ГК) у пациентов с подагрой для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии. Также, впервые

в Российской Федерации изучена роль полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) в прогнозировании эффективности аллопуринола.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертационного исследования объясняется, в первую очередь, достаточным объемом клинического материала: включено 155 больных подагрой, соответствующих критериям ACR/EULAR (2015). Период наблюдения за каждым пациентом составлял не менее 6 месяцев (26 недель) непрерывного применения комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии. Целевой уровень сМК составлял менее 360 мкмоль/л, у пациентов с тяжелой подагрой – менее 300 мкмоль/л. При сравнении эффективности противовоспалительных препаратов оценивались показатели: средняя частота и длительность рецидивов артрита, максимальная интенсивность боли по ВАШ в динамике.

Для обработки полученных данных использовались современные и надежные статистические методы.

Выводы соответствуют поставленным перед автором цели исследования и выполненным задачам, логичны и происходят из полученных результатов работы.

Практические рекомендации основываются на полученных результатах диссертационного исследования, отличаются новизной, и, несомненно, станут важным руководством при оценке эффективности проводимой терапии и состояния пациента в целом.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные результаты исследования в полной мере отражены в печатных работах. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 оригинальных статей, один литературный обзор в изданиях, рекомендованных для опубликования результатов диссертационного

исследования ВАК при Минобрнауки России, одна глава в иностранном издании, 8 тезисов в сборниках конференций. Результаты диссертационного исследования докладывались на различных российских научных форумах.

Личный вклад

Автором проведен анализ литературных данных, как отечественных, так и зарубежных, посвященных исследуемой проблеме. Диссертант принимал участие в разработке тематических карт. В соответствии с поставленными задачами автором была создана электронная база данных, в которую были внесены данные всех пациентов. Автор выполнял проспективное наблюдение и обследование пациентов. Автору принадлежит приоритетное право разработки и апробации алгоритма комбинированного применения уратснижающей и профилактической терапии у пациентов с подагрой. На основе проведенного анализа сформулированы научные положения и выводы, которые были сопоставлены с данными других исследований, доложены и опубликованы в виде статей в научных журналах и обсуждены в соответствующем разделе диссертации. Предложены рекомендации для практического применения.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация имеет общепринятую традиционную структуру и изложена на 108 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 15 отечественных и 117 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 13 рисунками, 1 клиническим примером и 2 приложениями. В главе «Введение» отражена актуальность темы проведенного исследования, целью которого являлась разработка и апробация

алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии в рамках проспективного одноцентрового исследования.

Обзор литературы имеет большой объем и отличается глубоким изучением проблемы аналитическим подходом к имеющейся в настоящее время информации по проблеме, изложен правильным литературным языком и легко читается. Часть обзора литературы, представленного в диссертационном исследовании, был опубликован в издании, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена описанию структуры исследования, критериям включения пациентов, клинической характеристике больных, также лабораторным и инструментальным методам диагностики. Следует отметить, что материал представлен достаточно подробно и структурно.

Третья глава посвящена результатам исследования. Глава содержит 4 раздела. В первом разделе описана эффективность последовательного назначения аллопуринола и фебуксостата. Так, предложенный алгоритм назначения уратснижающих препаратов приводит к возможности достижения и стойкого поддержания целевого уровня сМК у 68,4%. Во втором разделе показана взаимосвязь полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня мочевой кислоты при приеме различных доз аллопуринола. Был сделан вывод, что наличие гетерозиготного (CA/AA) генотипа гена ABCG2 не влияет на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола, но связано с необходимостью использования больших суточных доз. В третьем разделе была выполнена оценка эффективности противовоспалительных препаратов, назначаемых для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии, а также выполнено сравнение трех групп противовоспалительных препаратов. В данном разделе было показано, что применение низких доз колхицина или НПВП, или ГК на протяжении первых 6 месяцев приёма уратснижающих препаратов характеризуется снижением

частоты и длительности приступов артрита, интенсивности боли в случае их развития и позволяет избежать приступов более чем у половины пациентов. Также, при сравнении отдельных препаратов было показано, что вероятность развития острых приступов артрита меньше при применении колхицина и НПВП, больше – при ГК, но интенсивность боли при развитии приступов артрита сопоставима для всех исследуемых препаратов. В четвертом разделе изучалось влияние уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов с подагрой. Согласно результатам, применение такой терапии приводит к достоверному улучшению как физического, так и психического компонентов качества жизни пациентов (согласно опроснику SF-36).

Статистическая обработка результатов выполнена адекватно на современном методическом уровне с использованием программ Statistica.

В главе «Обсуждение» автор сопоставил результаты собственного исследования с литературными данными.

Заключение диссертации представлено выводами, логично следующими из поставленной цели и задач, полностью соответствующими полученным результатам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации нет.

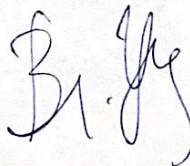
Заключение

Диссертация Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой», выполненная под руководством кандидата медицинских наук, Максима Сергеевича Елисеева, является законченным научно-квалифицированным трудом. Диссертационное исследование вносит значимый вклад в развитие отечественной ревматологии.

По актуальности темы, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствуют требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168, от 20.03.2021г. № 426, от 26.09.2022г. № 1690, от 26.01.2023г. № 101, от 18.03.2023г. № 415), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 – «Ревматология».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской терапии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ,
д.м.н., профессор



В.В. Цурко

« 02 » июня 2023

Подпись д.м.н., профессора В.В. Цурко заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ,
к.м.н., доцент



О.М. Демина

Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: (495) 434-14-22; Email: vvturko@mail.ru