

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.182.01
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 23.06.2023 г.

Защита диссертации Чикиной М.Н.

«Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической
противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой»,
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности:

3.1.27. Ревматология

Москва – 2023 г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.182.01 на базе

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт ревматологии» имени В.А. Насоновой
по защите диссертации Чикиной Марии Николаевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

от 23.06.2023г., протокол № 10

Председатель Диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

Е.Л. Насонов

И.С. Дыдыкина

Присутствуют на заседании следующие члены Диссертационного совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л. – председатель	д.м.н.	3.1.27.
2	Зоткин Е.Г. – заместитель председателя	д.м.н.	3.1.27.
3	Дыдыкина И.С. – ученый секретарь	к.м.н.	3.1.27.
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	3.1.27.
5	Ананьева Л.П.	д.м.н.	3.1.27.
6	Балабанова Р.М.	д.м.н.	3.1.27.
7	Белов Б.С.	д.м.н.	3.1.27.
8	Галушко Е.А.	д.м.н.	3.1.27.
9	Гордеев А.В.	д.м.н.	3.1.27.
10	Денисов Л.Н.	д.м.н.	3.1.27.
11	Коротаева Т.В.	д.м.н.	3.1.27.
12	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	3.1.27.
13	Попкова Т.В.	д.м.н.	3.1.27.
14	Решетняк Т.М.	д.м.н.	3.1.27.
15	Чичасова Н.В.	д.м.н.	3.1.27.
16	Эрдес Ш.	д.м.н.	3.1.27.

Насонов Е.Л.: Дорогие друзья, разрешите открыть заседание специали-

зированной совета по специальности ревматология и объявить, что у нас сегодня защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» Чикиной М.Н. по специальности 3.1.27. «Ревматология».

Диссертация принята к защите 11.04.2023 г., протокол № 8, на заседании диссертационного совета 24.1.182.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012 г.

Научный руководитель – Елисеев Максим Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией микрокристаллических артритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Официальные оппоненты:

Цурко Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1).

Кушнаренко Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А) дали положительные отзывы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Слово для оглашения документов, имеющихся в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю совета к.м.н. Дыдыкиной И.С.

Дыдыкина И.С. (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта): Чикина Мария Николаевна, 1991 года рождения, в 2014 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». В период с 2015 по 2017 гг. обучалась в ординатуре по специальности «Ревматология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

В период подготовки диссертации, с 2017 года по настоящее время, соискатель Чикина Мария Николаевна работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории микрокристаллических артритов в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Полный текст кандидатской диссертации был размещён на сайте Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 14.03.2023 г. Документы и заявление были представлены в диссертационный совет 27.03.2023 г. в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки РФ. Диссертация ранее нигде не представлялась. Соискатель представил положительный отзыв научного руководителя. 10.02.2023 г. «Экспертно-аналитический центр РАН» оценил оригинальность исследования, она составила 96,3%. Тема диссертации была утверждена 09.03.2021 г., протокол № 6 на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследователь-

ский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А) — выписка из протокола № 03 от 02.02.2017 г., продолжение работы – выписка из протокола № 5 от 27.02.2020 г. и выписка из протокола № 6 от 08.04.2021 г. после утверждения темы.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 13.07.2021 г. № 284 Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Основные результаты работы внедрены в практику ведения больных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А), материалы диссертационной работы используются при чтении лекций и проведения практических занятий для ординаторов и аспирантов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

Соискатель имеет 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.

Проверка первичной документации произведена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (акт проверки первичной научной документации утвержден директором института 07.07.2021 г.).

28.03.2023 г. проведено заседание диссертационного совета (протокол №

7) по назначению экспертной комиссии для решения вопроса о приеме диссертации к защите по специальности ревматология. Комиссия в составе д.м.н., профессора Балабановой Р.М., д.м.н., профессора Чичасовой Н.В., д.м.н., профессора Эрдеса Ш.Ф. 10.04.2023 г. рекомендовала принять диссертационную работу к защите и назначить в качестве ведущей организации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Были предложены в качестве оппонентов кандидатуры: Цурко Владимира Викторовича, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1) и Кушнаренко Натальи Николаевны, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А). Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определялся и обосновывался компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования.

Согласие ведущей организации и оппонентов на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации были получены, подтверждены соответствующими документами. На заседании диссертационного совета 11.04.2023 г. протокол № 8 были утверждены оппоненты, ведущая организация, назначена дата защиты 23.06.2023 г. Объявление о защите размещено на официальном сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 11.04.2023 и на сайте

ВАК 13.04.2023. Было разрешено распечатать автореферат и разослать его. Автореферат диссертации разослан 21.04.2023 г. по адресам обязательной рассылки и роздан членам диссертационного совета. Переплетенный экземпляр диссертации передан в библиотеку Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Таким образом, соискатель выполнила требования, которые предъявляет ВАК Минобрнауки РФ при подготовке и представлении диссертации к защите.

Насонов Е.Л.: Спасибо большое, Ирина Степановна! Пожалуйста Мария Николаевна, вам предоставляется 20 минут.

Чикина М.Н. излагает основные положения диссертации.

Насонов Е.Л.: Мария Николаевна, спасибо большое. Теперь, пожалуйста, вопросы к Марии Николаевне. Да, пожалуйста, Лев Николаевич.

Денисов Л.Н.: 1) С профилактической целью Вы назначали колхицин, НПВП и глюкокортикоиды. По моему опыту, НПВП следует назначать больным с подагрой в течение 10-14 дней, этого достаточно для снятия болевого синдрома. Но не на длительный прием в течение 3-6 месяцев. Я всегда отдаю предпочтение колхицину, согласны ли вы с этим? 2) Можно ли назначать фебуксостат как препарат первой линии терапии, а не ждать пока будет титроваться аллопуринол? 3) Мы много дискутируем по поводу бессимптомной гиперурикемии с уровнем мочевой кислоты 500-600 мкмоль/л, как поступать с этими больными?

Чикина М.Н.: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, спасибо большое за вопросы. 1) Касается профилактической противовоспалительной терапии. По поводу колхицина проведено достаточное количество работ и опыт применения колхицина в качестве профилактики приступов артрита накапливается еще с 60-х годов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности в дозе 0,5 мг в сутки. Но все равно остаются пациенты которым невозможно назначить колхицин, а профилактику приступов артрита проводить нужно, так как доказано, что большая часть пациентов испытывают приступы артрита при инициации

уратснижающей терапии. В этом случае мы предлагаем назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в минимальной противовоспалительной дозе, которая обладает эффективностью. Кроме того остаются пациенты, которым невозможно назначить колхицин и нестероидный противовоспалительные препараты, в таком случае мы предлагаем назначать глюкокортикоиды. В нашем исследовании показано, что ГК достоверно снижают риск развития приступов артрита, снижают интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале и длительность приступов. Но безусловно колхицин – первая линия терапии и профилактики приступов артрита. 2) Использование фебуксостата в качестве первой линии терапии скорее нет, чем да. По поводу аллопуринола существует много исследований, которые доказывают его эффективность, а также безопасность, в сравнении с фебуксостатом. Эффективность и безопасность этих препаратов сопоставима, но длительный прием аллопуринола доказано приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Как минимум, по этой причине следует оставить его как препарат первой линии терапии, а также он более доступен для наших пациентов. 3) Касаемо бессимптомной гиперурикемии, сложно ответить на этот вопрос, много исследований проводится по этой теме. Конечно бессимптомная гиперурикемия может быть опасна в виде отложения кристаллов моноурата натрия в сердечно-сосудистой системе, в то же время аллопуринол может приводить к развитию нежелательных реакций, поэтому на этот вопрос, на сегодняшний день, я не могу ответить.

Насонов Е.Л.: Спасибо большое. Пожалуйста, Ирина Степановна.

Дыдыкина И.С.: Мария Николаевна, скажите пожалуйста, достаточно ли, на Ваш взгляд, проведение профилактической терапии в течение 6 месяцев и почему Вы выбрали именно такую длительность профилактической терапии?

Чикина М.Н.: Глубокоуважаемая Ирина Степановна, спасибо большое за вопрос. Хочу сразу сказать, что целенаправленных работ, которые изучали бы необходимую длительность применения профилактического лечения на сегодняшний день нет. Однако есть крупная работа по сравнению аллопуринола и фебуксостата, в которой проводили сравнение эффективности аллопуринола и

фебуксостата и оценивали проводили профилактическую противовоспалительную терапию. В этой работе показано, что через 2-3 месяца после отмены профилактики приступы нарастали в 2-3 раза, а когда снова назначали, то к 6 месяцам они уменьшались вдвое. Мы считаем для пациентов с тяжелой тофусной подагрой этот срок должен быть увеличен.

Дыдыкина И.С.: Спасибо.

Насонов Е.Л.: Юрий Владимирович, пожалуйста.

Муравьев Ю.В.: Уважаемая Мария Николаевна, с Вашего разрешения я буду задавать по одному вопросу, чтобы облегчить Вам ответы. Почему в списке литературы не указан источник классификационных критериев подагры ACR/EULAR 2015 года? Вы несколько раз упоминаете эти критерии в тексте, но в списке литературы его нет.

Чикина М.Н.: Глубокоуважаемый Юрий Владимирович, спасибо большое за вопрос. Критерии определения диагноза подагры в диссертации представлены в виде приложения, они полностью там отображены.

Муравьев Ю.В.: Приложение – да, а источник, где эти критерии опубликованы? В журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* они опубликованы, почему вы это не указали? И ряд работ, в том числе отечественных авторов, на которые вы ссылаетесь оформлены небрежно.

Муравьев Ю.В.: Скажите, сколько баллов было у включенных в исследование больных согласно классификационным критериям? Почему-то Вы не указали в характеристике больных, сколько баллов они набирали по классификационным критериям.

Чикина М.Н.: Юрий Владимирович, мы устанавливали диагноз согласно этим критериям, балльную систему не выносили, возможно это следовало сделать, спасибо большое за замечание.

Муравьев Ю.В.: Как оценивали приверженность к применению аллопуринола. Не каждый согласится принимать 9 таблеток. Как Вы проверяли принимал больной 9 таблеток или нет (условно) или 3 по 300 мг?

Чикина М.Н.: Юрий Владимирович, в нашей работе, также как и во всех

клинических исследованиях в реальной практике мы исходили из сообщений пациентов.

Муравьев Ю.В.: То есть, Вы никак не проверяли, применял, не применял. Хотя есть методики, позволяющие оценить приверженность к терапии, что делают зарубежные наши коллеги. Скажите, каким методом определялся уровень мочевой кислоты и была ли контрольная группа?

Чикина М.Н.: Биохимический анализ крови с определением мочевой кислоты проводился в лицензированных лабораториях, в том числе в НИИР им. В.А. Насоновой.

Насонов Е.Л.: Спасибо большое. Пожалуйста, еще есть вопросы? Надо двигаться дальше. Все было прекрасно изложено, будет еще возможность выступить. И я с удовольствием прокомментирую это исследование.

Насонов Е.Л.: объявляет технический перерыв.

И.С. Дыдыкина раздает всем членам диссертационного совета проект заключения по диссертации Чикиной М.Н.

Насонов Е.Л.: Максим Сергеевич, научный руководитель, скажите несколько слов о диссертанте.

Елисейев М.С.: положительно характеризует соискателя.

Насонов Е.Л.: Максим Сергеевич, спасибо. Действительно титаническую работу вы сделали. Теперь, пожалуйста, Ирина Степановна.

Дыдыкина И.С.: Глубокоуважаемые члены диссертационного совета относительно недавно была проведена первичная экспертиза работы Чикиной М.Н., и мы, действительно, очень активно принимали участие в обсуждении диссертации и подготовке заключения по этой диссертации на заседании Ученого совета института ревматологии. Позвольте не зачитывать полный текст заключения.

В заключении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» обозначена актуальность, которая ни у кого не вызывает сомне-

ний, обозначено личное участие автора, показано, что эта работа входила в состав, не только как самостоятельное диссертационное исследование, но и в программу в рамках научной темы «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами», которая зарегистрирована и имеет свой государственный номер. Подчеркивается в заключении, что работа выполнена самостоятельно, большинство пациентов, которые были включены, это действительно тяжелые пациенты с частотой приступов артрита от 1 до 24 раз в течение года, всего было включено 155 пациентов, 91% пациентов завершил прием уратснижающей терапии в течение 6 месяцев, очень подробно расписан каждый этап. Научная новизна тоже ни у кого не вызывает сомнений и практическая значимость отражена. Что касается статей, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, как я уже сказала, это 8 публикаций в журналах и всего 17 публикаций по теме диссертации. У ученого совета никаких не возникло сомнений, чтобы работу рекомендовать к защите. В качестве рецензентов выступали к.м.н. Корсакова Ю.Л. и к.м.н. Панафидина Т.А.

Дыдыкина И.С.: зачитывает отзыв ведущей организации.

И подчеркивает, что ведущая организация - Казанский государственный медицинский университет своевременно подготовила отзыв на диссертацию. Мы знаем о том, насколько большой интерес именно это учреждение проявляет к проблеме ревматических заболеваний, в том числе подагрическому артриту. Отзыв подготовлен на кафедре госпитальной терапии, подписан профессором Максудовой А.Н. и утвержден ректором ВУЗа, профессором Созиновым А.С. Главное положение, которое ведущая организация в своем отзыве постулирует, это положение от том, что данная работа востребована с точки зрения не только науки, но и практики. В заключении ведущей организации говорится, что по актуальности темы диссертации, 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».

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва от:

Меньшиковой Ларисы Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.;

Евстигнеевой Людмилы Петровны, доктора медицинских наук, доцента кафедры терапии лечебно-профилактического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Никитиной Натальи Михайловны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Замечаний и вопросов в отзывах не содержится.

Насонов Е.Л.: Спасибо большое. Теперь мы переходим к выступлению официальных оппонентов. Я хочу с большим удовольствием предоставить слово профессору Цурко Владимиру Викторовичу. Пожалуйста, Владимир Викторович.

Цурко В.В.: Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемые

члены ученого совета, уважаемые коллеги, сегодня мы рассматриваем такое заболевание, как подагра – это хорошо известное заболевание, оно хорошо диагностируется, но, к сожалению, плохо лечится и мы знаем почему. Потому что пациенты с подагрой немного отличаются от других пациентов, они «пофигисты». На самом деле и основной целью лечения этого заболевания является нормализация и удержание уровня мочевой кислоты в допустимых концентрациях в сыворотке крови, это большая проблема для лечения. Уратснижающая терапия назначается чтобы снизить уровень мочевой кислоты и уменьшить концентрацию мочевой кислоты в тропных органах и тканях и поэтому назначение, такой симптом «вытягивания» мочевой кислоты тоже относится к уратснижающей терапии. Вот почему на протяжении последних 15 лет широко обсуждается вопрос, что надо назначать уратснижающую терапию на фоне препаратов, которые сами по себе, способствуют профилактике обострений приступов. Поэтому препаратом первой линии, так заведено, в том числе экспертами европейскими и американскими, должен быть аллопуринол и решается вопрос только по поводу дозы. Какая же доза на самом деле должна соответствовать этой защите, начинается она с минимальной дозы. Известно, что назначение уратснижающих препаратов влечет за собой риск развития приступов артрита, особенно в первые месяцы уратснижающей терапии. В качестве профилактики обострений суставного синдрома при инициации уратснижающей терапии рекомендуется назначать колхицин, что не вызывает ни у кого сомнений. Колхицин у примерно 25% больных, по данным литературы, не рекомендуем. Тогда применяют нестероидные противовоспалительные препараты, в малых дозах, потому что это длительный прием и число препаратов которые могут применяться длительно из класса нестероидных противовоспалительных препаратов нам хорошо известны. Также возможно назначение и глюкокортикоидов. Вот три группы препаратов, которые применяются и это хорошо освещено в диссертации, в обзоре литературы и в понимании того исследования, которое проведено и показало хорошие результаты.

Настоящее диссертационное исследование, без сомнения, является значимым для современного научного медицинского сообщества, так как ставит важные задачи и предлагает рациональные пути решения.

(Цурко В.В. зачитывает отзыв)

Принципиальных замечаний и вопросов нет.

(Цурко В.В. зачитывает заключение):

По актуальности темы, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Чикиной М.Н. «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 – «Ревматология».

Насонов Е.Л.: Владимир Викторович, спасибо за замечательный отзыв, замечаний и вопросов нет?

Цурко В.В.: нет.

Насонов Е.Л.: Спасибо большое. Теперь уважаемая Наталья Николаевна Кушнаренко, мы Вас приветствуем и благодарим за участие в работе совета. (Подключение он-лайн по заявлению оппонента).

Кушнаренко Н.Н.: Добрый день глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, коллеги. Разрешите представить отзыв официального оппонента на диссертацию Чикиной Марии Николаевны «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилак-

тической и противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

(Кушнарченко Н.Н. зачитывает отзыв)

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако в процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертации. 1) Согласно вашим данным, 6-месячный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина сопоставимо эффективен в отношении снижения риска развития острых приступов артрита, в то же время, прием глюкокортикостероидов менее эффективен по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами, но не с колхицином. В вашем исследовании установлена более высокая эффективность колхицина по сравнению с глюкокортикостероидами в отношении снижения интенсивности боли по ВАШ и меньшей длительности приступов артрита при приеме НПВП. Каковы причины, патогенетические механизмы полученных результатов?

Чикина М.Н.: Глубокоуважаемая Наталья Николаевна, среди возможных причин низкой эффективности глюкокортикоидов это низкая доза. Доза преднизолонa 7,5 мг была выбрана исходя из максимально возможной для длительного применения и снижения риска развития нежелательных реакций. Среди возможных причин лучшей эффективности колхицина – его прямое патогенетическое действие, обусловленное ингибированием секреции интерлейкина-1 и использование больших доз колхицина при тяжелой тофусной подагре. Что касается нестероидных противовоспалительных препаратов – они обладают прямым анальгетическим и противовоспалительным действием, что, вероятно, способствовало более быстрому купированию артрита.

Кушнарченко Н.Н.: Второй вопрос: Вами изучена динамика показателей качества жизни через 6 месяцев терапии у пациентов с подагрой, которые не достигали целевого уровня мочевой кислоты. Чем можете объяснить отсутствие динамики таких показателей, как общее состояние здоровья, жизненная

активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, психическое здоровье, общее физическое благополучие и общее душевное благополучие (согласно опроснику качества жизни SF-36) у данной категории пациентов.

Чикина М.Н.: Глубокоуважаемая Наталья Николаевна, последние данные показывают, что даже в случае стойкого, длительного достижения целевого уровня мочевой кислоты добиться ремиссии, которая включает в себя не только достижение целевого уровня мочевой кислоты, но и отсутствие боли у пациента с тяжелой тофусной подагрой достаточно проблематично, учитывая, что они имеют хроническую подагрическую артропатию. Другой причиной может быть недостаточная длительность наблюдения – известно, что достоверное улучшение качества жизни наблюдается не раньше, чем через год от приема адекватных доз уратснижающих препаратов.

Кушнаренко Н.Н.: Спасибо, уважаемая Мария Николаевна. Я хочу особо отметить такие качества соискателя, как оперативность в работе, тактичность в общении, собранность, аналитичность мышления. Диссертация написана очень грамотно, структурировано, отражает личный, коллективный и фундаментальный труд, подтверждает, что Мария Николаевна целеустремленный исследователь, сформировавшийся ученый, зрелый практический врач. Таким образом, 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 вклад в развитие отечественной ревматологии

Актуальность проблемы, методический подход, научная новизна и практическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842, № 335, № 748, № 650, № 1024, № 1168, № 426, № 1690, № 101, № 415, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 – «Ревматология».

Спасибо.

Насонов Е.Л.: Наталья Николаевна, спасибо Вам за замечательный отзыв и за высокую оценку этой работы. Если Вы не возражаете, мы будем с большим удовольствием сотрудничать и дальше, просить Вас поддержать наши исследования.

Кушнаренко Н.Н.: Спасибо большое.

Насонов Е.Л.: После двух блестящих отзывов хочется перейти к дискуссии. Пожалуйста, кто хотел бы выступить по поводу диссертации? Пожалуйста, Юрий Владимирович.

Муравьев Ю.В.: представил презентацию своего выступления и выразил сомнение в том, что включенные в исследование пациенты не соответствуют заявленным критериям включения/исключения. По мнению Муравьева Ю.В. каждый 4 больной не достиг целевого уровня. Предложил разработать классификационные критерии соответствия искомой степени для диссертаций, представляемых к защите в диссертационный совет по ревматологии и оценивать их пользу для практического здравоохранения по визуально-аналоговой шкале.

Насонов Е.Л.: Спасибо. С моей точки зрения обсуждать здесь нечего, хотя может быть и другие, пожалуйста.

Насонов Е.Л.: Спасибо, давайте двигаться дальше. Пожалуйста, Наталья Владимировна Чичасова.

Чичасова Н.В.: Я постараюсь коротко. Уважаемые коллеги, уважаемый Евгений Львович, Ирина Степановна. Хочется поддержать эту работу с одной точки зрения, для меня очевидной, я клиницист и я знаю, как тяжело работать в первые месяцы с больными с микрокристаллической артропатией – подагрой. Сегодня прозвучало в докладе, и доклад был сделан на мой взгляд понимаемо для людей, которые видят этот материал впервые, что именно возможность со-

хранения терапии, сохранения приверженности даже с философской точки зрения имеет большое значение. Потому что ни у всех больных удастся за 6 месяцев сделать чудо: достичь целевого уровня, замечательного самочувствия, высокого уровня качества жизни. Абсолютно четко клинически поставлены задачи, абсолютно нормально выполнены. Между критериями включения/невключения каких-то противоречий я не увидела. Мне кажется эта работа сама по себе интересна, правильно сделана и закончена, и она дает возможность дальше разрабатывать и уточнять эти алгоритмы. Спасибо.

Насонов Е.Л.: Спасибо Наталья Владимировна. Пожалуйста, Ирина Степановна.

Дыдыкина И.С.: Коллеги я тоже поддерживаю эту работу и буду рада если данная работа будет отмечена должным образом. Глубокоуважаемый Юрий Владимирович, я и Евгений Львович не можем остаться равнодушными к Вашему предложению разработать критерии/требования к диссертационным работам и к соискателям. Дело в том, что эти требования к работам на соискание степени кандидата наук едины, разработаны, утверждены и представлены 24.09.2013 в Постановлении Правительства РФ № 842 в п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней». Мы внимательно следим за теми предложениями и изменениями, которые вносятся в это положение. И все работы, которые мы принимаем к защите соответствуют этим требованиям. Невозможно с вами не согласиться в том случае, когда речь идет о небрежности оформления списка литературы. Мы регулярно обращаемся за помощью в Российскую академию наук в аналитический центр, где проходит анализ работ наших соискателей на оригинальность и на соответствие рукописи требованиям ГОСТа. Я не могу с Вами не согласиться, что должна быть требовательность, для этого мы назначаем экспертов из числа членов диссертационного совета, в обязанности которых входит оценка работы, степень ее соответствия искомой степени, полноте изложений диссертации в публикациях автора и так далее. Поэтому это не то предложение, которое можно принять, но это то, с чем можно согласиться в отношении повышения уровня требовательности к оформлению работ.

Насонов Е.Л.: Спасибо. Короткое заключение: я поддерживаю эту работу. Причин миллион, я даже не буду на этом останавливаться. Все, как Наталья Владимировна, кто имел дело с пациентами с подагрой, а имели все ревматологи, понимают, что это если не подвиг, то что-то героическое в этой работе есть. Работа сама по себе уникальная и заслуживает положительной оценки.

Насонов Е.Л. Переходим к выбору счетной комиссии и тайному голосованию. Предлагаем избрать в состав счетной комиссии следующих членов диссертационного совета: д.м.н. Белова Б.С., д.м.н., профессора Балабанову Р.М., и д.м.н., профессора Ананьеву Л.П. Есть другие предложения или возражения? Нет! Голосуем. Кто «за», «против», «воздержался»? Состав счетной комиссии утвержден единогласно.

Члены диссертационного совета приступили к тайному голосованию.

Насонов Е.Л.: Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н., профессору Балабановой Р.М.

Балабанова Р.М.: Уважаемые коллеги, счетная комиссия, избрана диссертационным советом 24.1.182.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». В состав счетной комиссии вошли д.м.н., профессор Балабанова Р.М., д.м.н. Белов Б.С., д.м.н., профессор Ананьева Л.П. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Чикиной Марии Николаевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 22 человек. Срок полномочия диссертационного совета на период действия номенклатуры специальности научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 № 118. В состав диссертационного совета дополнительно с правом решающего голоса никто не вводился. Присутствовали на заседании 16 членов диссертационного совета, в том числе докторов наук по специальности 3.1.27. Ревматология – 15. Роздано бюллетеней – 16, осталось не роздано – 6. В урне оказалось – 16. Результаты голосования по вопросу о присуждении

ученой степени кандидата медицинских наук Чикиной Марии Николаевне: «за» – 15, «против» – 1, недействительных – 0.

Насонов Е.Л.: Мы утверждаем протокол счетной комиссии? Кто «За»? Кто «Против»? Кто воздержался? Принято единогласно.

Насонов Е.Л.: По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Мы утверждаем проект заключения? Кто «За»? Кто «Против»? Кто воздержался? Принято единогласно.

Мария Николаевна, мы вас поздравляем! И предоставляем вам возможность выступить с заключительным словом.

Чикина М.Н. благодарит руководство института, руководителя, ученый совет и коллег за внимание и помощь при выполнении работы

Проект заключения принят единогласно в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан, апробирован и внедрен алгоритм комбинированного применения (уратснижающей и профилактической противовоспалительной) терапии у пациентов с подагрой;
- доказано, что последовательное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) приводит к стойкому снижению МК сыворотки, достаточному для поддержания целевого уровня МК у большинства пациентов с подагрой;
- установлено, что рутинное исследование полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) нецелесообразно, учитывая редкость выявления минорного AA генотипа и отсутствие влияния наличия СА/АА генотипа на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки;
- впервые 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;

- установлено, что назначение профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающей терапии приводит к достоверному снижению частоты приступов артрита, их длительности и интенсивности боли в случае возникновения.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана необходимость титрования аллопуринола до максимально допустимых доз (900 мг в сутки), что позволяет достичь целевого уровня МК у 94,4% пациентов и поддерживать его на протяжении 6 месяцев наблюдения в большинстве случаев;

- доказано отсутствие существенного влияния полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при терапии аллопуринолом и его определение в рутинной клинической практике нецелесообразно;

-изучена возможность проведение профилактической противовоспалительной терапии путем назначения низких доз колхицина или НПВП или ГК у пациентов с подагрой;

- показано, что 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;

- показано, что вероятность развития острых приступов у пациентов, получающих профилактическую противовоспалительную терапию, меньше при применении колхицина и НПВП, больше – при ГК;

- продемонстрирована важность применения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии, которая приводит к достоверному улучшению качеству жизни (согласно опроснику SF-36).

Применительно к проблематике диссертации, полученные данные обладают научной новизной, в ходе работы использован комплекс стандартных клинических, лабораторных методов обследования, современные международные

диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- результаты исследования внедрены и применяются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», в частности, используется разработанный алгоритм назначения комбинированной (уратснижающей и противовоспалительной) терапии у пациентов с подагрой, что позволяет достичь и удержать целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке у большей части пациентов, а также снизить частоту и длительность приступов артрита, интенсивности боли в случае их развития, а в половине случаев вовсе избежать развития приступов артрита.

Материалы диссертационной работы используются при чтении лекций и проведения практических занятий для ординаторов и аспирантов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;
- достаточное количество включенных пациентов ($n = 155$), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов;
- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA);
- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Диссертационная работа 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. Получено одобрение Локального этического комитета при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой от 02.02.2017 г., 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 получено одобрение Локального этического комитета при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой от 27.02.2020 г., протокол № 5).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения научного исследования. Автором проведен анализ литературных данных, как отечественных, так и зарубежных публикаций, 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 сведения обо всех пациентах. Автор выполнял проспективное наблюдение и обследование пациентов, ему 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. Текст диссертации и автореферат написаны лично автором.

Оригинальность исследования составляет 96,7%.

На заседании 23.06.2023 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017г. № 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), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Диссертационный совет принял решение присудить Чикиной Марии Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. – Ревматология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук по специальности 3.1.27. – Ревматология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – один, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

23.06.2023 г.

