

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Шодиева Б.Р. на диссертационную работу заочного аспиранта кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» Маджоновой М.М. «**Изучение и оценка параметров воспалительной активности и «состояния здоровья по мнению пациента» у больных ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой терапии**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность проблемы. Анализ результатов многочисленных исследований, представленных в литературе последних лет показывает, что наиболее отличительными особенностями ревматоидного артрита (РА): а) заболевания относится к диффузным иммуновоспалительным (аутоиммунным) заболеваниям, которые в свою очередь считаются наиболее яркими представителями тяжелых хронических заболеваний человека; б) распространенность заболевания в популяции составляет 1% (0,6 – 2% в разных странах мира); в) хронический постоянно прогрессирующий эрозивно-деструктивный суставной синдром является ведущим синдромом в гетерогенной клинической сценарий заболевания; г) наряду с типичным суставным синдромом при РА наблюдается системное поражение внутренних органов; д) заболевание способствует ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов.

Установлено, что присутствие глобальных нарушений в системе иммунитета (как гуморального, так и клеточного), обусловленных сложными и малоизученными взаимодействиями наследственно-генетической предрасположенности к РА и многочисленных факторов внешней среды лежат в основе формирования вышеперечисленных отличительных особенностей заболевания.

Данные, представленные в работах современных исследователей показывают, что, с одной стороны, пациенты с РА нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратов и частых госпитализациях, а с другой, - около 1/3 больных через 10 лет от начала РА нуждаются в эндопротезировании суставов.

Более того, в полисиндромной картине РА практически постоянно наблюдаются присутствие висцеральных проявлений заболевания, а также коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, наличие которых серьезным образом осложняет не без того трудную задачу лечения пациентов с РА.

Полученный в последние годы, с одной стороны, существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза РА и внедрение в клиническую практику инновационных лабораторных и инструментальных методов диагностики, идентификация предикторов неблагоприятного прогноза и, что особенно важно, разработка новой группы лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а с другой, - широкая имплементация современных высокоинформативных международных инструментов, направленных на раннюю диагностику заболевания, мониторинг и реалистическая оценка эффективности проводимой терапии, способствовали расширению возможностей патогенетической контролируемой терапии заболевания.

Наряду с вышеизложенным, другим особо важным фактором, который способствовал достижению коренного прогресса в таргетной терапии РА является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Treat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели».

Результаты, которые были получены в процессе активной имплементации основных принципов и рекомендации T2T в реальную клиническую практику, несмотря на свою малочисленность однозначно свидетельствуют о существенном преимуществе новой таргетной терапевтической стратегии перед традиционными подходами в терапии пациентов с РА.

Последние годы в практической ревматологии был идентифицирован ряд факторов, наличие которых создают серьезные препятствие на пути широкой имплементации основных принципов и рекомендации стратегии T2T в повседневные работы врачей ревматологов. Такими общепризнанными факторами считаются: а) существующие сложности в ранней диагностике РА и реалистического мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии; б) низкая приверженность пациентов к лечению; в) высокая стоимость не только ГИБП, но и ряд современных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Более того в оценке эффективности стратегии T2T в реальной клинической практике также открытым остается вопрос о влиянии стратегии T2T на параметрах, которые считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» - «patient-reported outcome – PRO» (функциональное состояние, качество жизни - КЖ, уровень тревожности и интенсивность хронического болевого синдрома).

С учетом вышеизложенного, представленное диссертационное исследование Маджоновой М.М. имеющее целью комплексный анализ и

сравнительную оценку эффективности применения метотрексата (МТ) в различных лекарственных формах в сочетании с этанерцептом - ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА и эффективное влияние терапии на параметрах PRO, представляется несомненно актуальным, своевременным и отвечает современным требованиям науки и практики в области ревматологии и фармакотерапии.

Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и положений диссертационной работы Маджоновой М.М. определяется четким соответствием поставленной цели и определенных для ее решения задач, комплексным обследованием с использованием современных методик, применением адекватных методов лечения.

В основу диссертации положены результаты комплексного и многопланового клинического и параклинического обследования 2 групп больных: а) группа пациентов с активным ранним РА (n=28); б) группа больных с активным развернутым РА (n=77).

В целом объем исследуемого материала является достаточным для выдвижения основных положений работы, получения обоснованных выводов и практических рекомендаций. Обращает на себя внимание убедительный подбор пациентов как с ранним, так и с развернутым РА с тщательным и многоплановым обследованием отобранных больных по единому протоколу.

Полученные автором диссертации, данные и вытекающие из них научные результаты, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнения, что подтверждено детальным анализом результатов комплексного обследования достаточно большого количества больных.

В рассматриваемой диссертационной работе заслуживают особого внимания и положительной оценки, с одной стороны, результаты комплексной и сравнительной клинико-лабораторной оценки эффективности активной контролируемой терапии у пациентов с ранним и развернутым РА в рамках стратегии Т2Т (группы тщательного наблюдения) по сравнению с пациентами с развернутым РА, получавшими терапию в традиционном стиле (группа традиционного наблюдения), а с другой, - комплексная оценка эффективного влияния активной контролируемой терапии на параметры PRO.

Представленные в диссертационной работе Маджоновой М.М. научные положения, выводы и рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов

проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

Научная новизна диссертационной работы Маджоновой М.М. не вызывает сомнений. Автору удалось впервые в практике ревматологов Республики Таджикистана (РТ) в условиях реальной клинической практике и на достаточно большом клиническом материале установить и/или дополнить/уточнить ряд положений, которые определяют научную ценность представленной работы: а) выявлено, что в верификации диагноза раннего РА, с одной стороны, наиболее высокой рейтинговой значимостью обладает ранее вовлечение в патологический процесс значительного числа суставов (от 4 до 10) и серопозитивность пациентов по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду АЦЦП, а с другой, значительный вклад анамнестических данных, положительность теста «поперечного сжатия» и результаты артросонографии суставов; б) установлено, что в отличие от применения монотерапии МТ и по показаниям в сочетании с плаквенилом у пациентов с развернутым РА в традиционном стиле, применение монотерапии МТ как перорально, так и парентерально (в виде еженедельных подкожных инъекции методжекта – МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) демонстрирует, с одной стороны, ярко выраженное снижение как общепринятых, так и иммунологических параметров активности заболевания, а с другой, - высокий уровень индукции состояния низкой активности заболевания - НАЗ/ремиссии к 12 месяцам терапии 24,9 и 53,6% соответственно и 35,9 и 38,6% соответственно (против 39,5 и 15,8% соответственно у пациентов группы традиционного наблюдения); в) показано, что частота достижения стойкой («Sustained») ремиссии на фоне сочетанного приема МТЖ и ЭТЦ у пациентов с ранним и развернутым РА достигает 39,2 и 33,3% соответственно (против 15,8% в группе традиционного наблюдения).

При этом впервые, с одной стороны, были представлены предикторы развития стойкой («Sustained») ремиссии, а с другой перечень факторов, наличие которых лимитирует достижение состояния стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с активным ранним и развернутым РА; г) в процессе комплексного анализа и оценки показателей, которые считаются как PRO автором установлено, что причинно-патогенетические механизмы,

приводящие к нарушению со стороны параметров PRO при развернутом РА сложны и мультифакторны, тесно сопряжены как между собой, так и с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, что позволяет рассматривать генез отдельных параметров PRO при РА как единый, но мультифакторный – «коморбидный» процесс; д) было установлено, что достижения конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА радикальным образом положительно модифицирует параметры PRO у больных с длительным «ревматоидным анамнезом» и практически ликвидирует наличие хронического болевого синдрома и минимизирует потребности пациентов к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Сведение о внедрении и предложении о дальнейшем использовании полученных результатов

Полученные автором практические результаты показывают, что, с одной стороны, современные подходы к ранней диагностике РА (в рамках диагностических критериев ACR/EULAR, 2010 г.) поиск и спектральный анализ и оценка распространенности коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний при РА, а с другой, сравнительная оценка эффективного влияния активной контролируемой терапии в рамках стратегии T2T у пациентов с активным ранним и развернутым РА как на клинико-лабораторных показателей активности заболевания, так и на параметрах PRO диктует необходимость широкого внедрения в клиническую практику современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также целый ряд общепринятых международных инструментов, направленных на многократную оценку активности РА, мониторинг эффективности терапии и КЖ больных.

Основные научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором данной диссертационной работы, внедрены в практику обследования и лечения больных в ревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе, а также в учебную программу кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть внедрены в лечебную и диагностическую деятельность других ревматологических отделений, занимающихся вопросами таргетной терапии пациентов с РА.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы Маджоновой М.М. были изложены в 17 публикациях, среди которых 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте РФ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Содержание работы

Диссертационная работа Маджоновой М.М. изложена на 201 страницах компьютерного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 326 источника (из них 169 на русском языке и 157 – на иностранных языках). В целом, диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 32 таблицами, 24 рисунками и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах как ревматологии, так и фармакотерапии.

Глава 1 - «Обзор литературы» - достаточен по объему и изложен на 31 страницах, представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы активной контролируемой терапии РА в рамках стратегии T2T, а также комплекса вопросов, связанных с параметрами PRO у пациентов данной категории. В целом обзор литературы объективно освещает различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования, написан компактно с глубоким и всесторонним анализом многочисленных литературных источников.

В главе **«Материалы и методы исследования»** характеризуется группа из 28 больных с активным достоверным ранним РА (по критериям ACR/EULAR, 2010 г.) и 77 пациентов с активным достоверным развернутым активным РА (по критериям ACR, 1987 г.). В диссертации представлены критерии включения больных в исследование и исключения из него, подробно изложены специальные методы исследования (индексы: DAS28, SDAI и ПВА (показатель воспалительной активности), критерии ACR/EULAR, 2010, 2011 гг. и ACR 20/50/70%, иммунологические показатели, параметры PRO: опросники Stanford Health Assessment Questionnaire – HAQ и Rheumatoid Arthritis Quality of Life - RAQoL, тест Тейлора в модификации В.Г. Норакидзе и индекс тяжести РА) в объеме достаточном для воспроизведения в клинических условиях.

Проведенная тщательная статистическая обработка клинических и лабораторных данных не оставляет сомнений в достоверности полученных

результатов и основных научных положений, выдвинутых диссертантом, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Главы 3 и 4 диссертационной работы целиком посвящены результатам собственных исследований автора.

В **3 главе** диссертации автор подробно излагает результаты апробации современных международных инструментов и индексов - диагностические критерии ACR/EULAR 2010 г. и ACR/EULAR 2011 г., индекса SDAI и ретроспективный анализ и оценки приверженности пациентов с РА к терапии БПВП в условиях реальной клинической практике в ранней диагностике РА, оценке активности заболевания, эффективности проводимой терапии, верификации состояния клинической ремиссии и необходимости в улучшение приверженности пациентов с РА к терапии БПВП.

В данной главе также представлены практические результаты, полученные при сравнительном клинико-лабораторном и иммунологическом анализе и оценки применения современных БПВП - МТЖ, МТ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ (пациенты группы тщательного наблюдения) в интенсивном режиме (в рамках стратегии T2T) у пациентов с активным ранним и развернутым РА или в сочетании с плаквенилом (пациенты группа традиционного наблюдения). Полученные практические результаты демонстрируют следующее: а) хороший профиль эффективности/переносимости как различных лекарственных форм МТ, так и плаквенила и ЭТЦ; б) доминирующую роль комбинированного применения МТЖ и ЭТЦ в достижении конечной цели стратегии T2T - состояния клинической ремиссии; в) наличие у МТЖ/МТ как противовоспалительной, так и иммуносупрессивной активности.

В **4 главе** диссертации автором подробно изложены результаты анализа и оценки функционального состояния, КЖ, уровня тревожности и интенсивности хронического болевого синдрома – в качества параметров, которые отражают «состояние здоровья по мнению пациента - PRO» исходно и через 6 и 12 месяцев от начало активной контролируемой терапии у 77 пациентов с активным развернутым РА.

Автором в процессе комплексного анализа и оценки параметров PRO было установлено, что, с одной стороны значительное ухудшение функциональной активности и КЖ больных и повышенная тревожность, а также постоянное присутствие хронического болевого синдрома являются достаточно характерной и отличительной чертой пациентов с активным развернутым РА, а с другой, - причинно-патогенетические механизмы, приводящие к нарушению со стороны параметров PRO при развернутом РА

сложны и мультифакторны, тесно сопряжены как между собой, так и с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, что позволяет рассматривать генез отдельных параметров PRO при РА как единый, но мультифакторный – «коморбидный» процесс.

Важным фрагментом рецензируемой работы является обоснование положения о том, что достижения конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА радикальным образом положительно модифицирует параметров PRO у больных с длительным «ревматоидным анамнезом» и практически ликвидирует наличие хронического болевого синдрома и минимизирует потребности пациентов к НПВП.

В заключении, фактически представляющем собой обсуждение данных диссертационного исследования, суммирован и обобщён полученный в работе научный материал, дан подробный анализ результатов и их оценка с позиций клинициста, проведено сравнение результатов работы с данными литературы. Раздел может рассматриваться как образец обсуждения данных диссертационного исследования в дискуссионном ключе – логичного и в то же время лаконичного.

Завершают диссертацию 5 выводов и 4 практических рекомендаций. Они логично вытекают из изложенного в диссертации материала, четко сформулированы и являются вполне обоснованными.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Президенте РФ.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Маджоновой М.М. «**Изучение и оценка параметров воспалительной активности и «состояния здоровья по мнению пациента» у больных ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой терапии**», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ё.У. Саидова, является завершённым научно-квалификационным трудом. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит существенный вклад в развитие практической ревматологии.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна, объем выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что диссертационная работа Маджоновой М.М. полностью соответствует требованиям раздела 3, пунктов 31,33, 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РТ от 30 июня 2021 г., № 267 (с внесением изменений и дополнений 26 июня 2023 года №295) предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент,

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры терапии
и кардиоревматологии ГОУ
«Институт последипломного
образования в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан»



Шодиев Б.Р.

«Заверяю»

Начальник отдел кадров ГОУ
«Институт последипломного
образования в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан»

Хафизова Ф.А.

Контактная информация: Государственное Образовательное Учреждение
«Институт последипломного образования в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан»

Почтовый адрес: 734026, Республика Таджикистан, г.Душанбе, проспект
И.Сомони 59.

E-mail: gou@ipovszrt.tj Тел: (+992) 2-5031-01.

