

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Амирджановой В.Н. на диссертационную работу заочного аспиранта кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» Маджоновой М.М.

**«Изучение и оценка параметров воспалительной активности, качества жизни и уровня тревожности 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.**

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое и тяжелое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов в трудоспособном возрасте. Неблагоприятные отдалённые исходы делают РА одной из серьезных проблем не только ревматологии, но и медицины в целом. Диагностика заболевания сложна, особенно на ранних стадиях заболевания, и крайне важна для быстрого принятия решения о назначении адекватной лекарственной терапии.

Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития иммунного воспаления и совершенствованию биотехнологических методов производства лекарственных препаратов (моноклональные антитела и рекомбинантные белки), были созданы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА.

Однако не только базисные противовоспалительные и новые лекарственные препараты играют роль в улучшении состояния больных и сохранении их функционального состояния, но и выбор стратегии лечения, целью которой является достижение ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания.

Международные принципы стратегии «Лечение до достижения цели» «Тreat to Target» (T2T) включают следующие основные положения:

- лечение должно проводиться на основе тесного взаимодействия врача и пациента
- лечение базисными противовоспалительными препаратами следует назначать как можно раньше

-основная цель лечения - достижение ремиссии или низкой активности заболевания, позволяющие сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск преждевременной летальности

-важнейший путь для достижения цели - подавление локального и системного воспаления с использованием препаратов с различными механизмами действия

-подбор терапии должен быть основан на оценке стандартизованных индексов активности заболевания.

Стратегия T2T всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с РА, в настоящее время получила всемирное признание и широко инкорпорирована в национальные клинические рекомендации и практику ревматологов многих стран мира.

Если конечной целью фармакотерапии РА в рамках стратегии T2T для **врача** является достижение состояния клинической ремиссии, то для **пациента** с «продолжительным ревматоидным анамнезом» улучшение качества жизни (КЖ) и функциональное состояние могут быть более весомыми аргументами в оценке эффективности проводимой терапии. В связи с этим в последние годы рекомендуется проведение тщательного анализа динамики тех показателей, которые относятся к «состоянию здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO).

Последние годы были идентифицированы факторы, наличие которых серьезным образом ограничивает широкую имплементацию стратегии «T2T» в реальную клиническую практику. Это прежде всего недостаточная информированность большинства практикующих ревматологов, а также пациентов о принципах и важности новой стратегии в лечении РА; высокая стоимость, не только ГИБП, но и отдельных препаратов из группы синтетических БПВП; сложности ранней диагностики РА, верификации состояния клинической ремиссии и идентификации ее подтипов; низкая комплаентность пациентов с РА к лечению; открытость вопроса о влиянии стратегии T2T на параметры качества жизни. Эти проблемы были поставлены в качестве основных в диссертационной работе доктора Маджоновой Махваш Мирзоалиевны.

Предметом ее исследования являлись также современные подходы к ранней диагностике РА в реальной клинической практике, оценка эффективности применения различных форм метотрексата (перорального МТ и подкожного методжекта - МТЖ), комбинированной терапии МТЖ с ингибитором фактора некроза опухоли альфа – этанерцептом (ЭТЦ) в режиме интенсивного наблюдения в рамках стратегии T2T у пациентов с ранним и развернутым РА, а также оценка влияния терапии на показатели качества

жизни. Эти цели и задачи являются несомненно актуальными, своевременными и отвечают современным требованиям науки и практики в области ревматологии и фармакотерапии.

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

**Цель и задачи** диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно, методические подходы к их решению многоплановы и современны. Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и заключения, вытекающих из диссертационной работы Маджоновой Махваш Мирзоалиевны, основаны на анализе результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования 105 пациентов с достоверным диагнозом раннего и развернутого РА (по критериям: ACR/EULAR, 2010 г. и ACR, 1987 г.), которым в условиях тщательного мониторинга клинико-лабораторных параметров активности заболевания, основанном на принципах стратегии T2T, сравнительно оценена эффективность применения современных БПВП – МТ/МТЖ и в интенсивном режиме в сочетании с ЭТЦ или плаквенилом, получены данные о влиянии активной контролируемой терапии на параметры качества жизни (PRO).

В целом диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных высокоинформативных методов диагностики. Представленные в диссертационной работе Маджоновой М.М., научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с содержанием работы, целью и задачами и имеют большое научное значение. Практические рекомендации, предлагаемые диссертантом, заслуживают широкого внедрения в практическую деятельность не только врачей-ревматологов, но и врачей-терапевтов общей практики.

### **Степень научной новизны результатов, представленных автором**

Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы не вызывает сомнений. Автору удалось впервые на достаточно большом клиническом материале с применением современных методов исследования и в процессе тщательного мониторинга с соблюдением международных принципов «Лечения до достижения цели» оценить эффективности активной контролируемой противовоспалительной терапии у пациентов с активным ранним и развернутым РА. Автор представила ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в



области практической ревматологии и фармакотерапии. В диссертационной работе убедительно показано, что ранняя диагностика РА требует комплексного подхода и широкого применения классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. Для практического здравоохранения и врачей первичного звена важным является разработанная автором схема поэтапного «диагностического сценария», направленного на верификацию диагноза раннего РА. Доказано, что наиболее высокую рейтинговую значимость при этом имеют: ранее вовлечение в патологический процесс значительного числа суставов (от 4 до 10) и позитивность пациентов по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), положительный тест «поперечного сжатия» и результаты артросонографии (АСГ) суставов. Показано, что длительное (годовое) применение МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в условиях тщательного контроля в рамках стратегии T2T у пациентов с активным ранним и развернутым РА позволило достоверно ( $p < 0,001$ ) снизить уровень как клинико-лабораторных, так и иммунологических параметров активности заболевания. При этом как МТЖ в высоких дозах, так и ЭТЦ, наряду с выраженной иммуносупрессивной активностью, снижали концентрацию ФНО-а, ИЛ-6 и иммуноглобулинов, оказывая собственный противовоспалительный эффект. Отмечен высокий уровень индукции состояния НАЗ/ремиссии к 12 месяцам терапии у пациентов с ранним РА (24,9 и 53,6% соответственно). При развернутом РА в группе интенсивного наблюдения низкая активность заболевания или ремиссия достигались у 35,9 и 38,6% больных по сравнению с пациентами группы традиционного наблюдения (39,5 и 15,8%). У пациентов с активным ранним и развернутым РА **впервые** были идентифицированы предикторы развития стойкой («Sustained») ремиссии: а) назначение МТЖ с быстрой эскалацией дозы препарата в пределах "окна возможности"; б) комбинированный прием МТЖ и ЭТЦ (начиная с 3 месяцев терапии); в) ранняя (начиная с 3 месяцев лечения) регрессия концентрации ФНО-а, ИЛ-6, РФ и АЦЦП на фоне активной терапии; г) удовлетворительный уровень приверженности пациентов к лечению.

Автором установлено, что причинно-патогенетические механизмы, приводящие к нарушению параметров качества жизни больных при развернутом РА сложны и многоплановы, 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 мультифакторный процесс. Установлено, что достижение клинической ремиссии у пациентов с активным развернутым РА

положительно модифицирует параметры качества жизни, существенно уменьшает или ликвидирует боль и минимизирует потребности пациентов в НПВП.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования**

Научное значение рассматриваемой диссертационной работы заключается в установлении ряда обоснованных факторов, которые отражают существующие сложности ранней диагностики РА и идентификации висцеральных проявлений заболевания, а также приведение доказательств эффективности применения различных лекарственных форм МТ в сочетании с ЭТЦ в достижении конечной цели стратегии Т2Т – состояния НАЗ/ремиссии. При развернутом РА научное значение имеют и рассмотренные в работе сложности, и многофакторность причинно-патогенетических механизмов, приводящих к нарушению параметров качества жизни больных.

Полученные автором практические результаты показывают, что ранняя диагностика РА, тщательный мониторинг и комплексная оценка эффективности активной контролируемой терапии у пациентов с РА с применением современных БПВП и ГИБП, оценка параметров КЖ диктует необходимость широкого внедрения их в клиническую практику.

Предложенные доктором Маджоновой М.М. научные положения и практические рекомендации внедрены в практику обследования и лечения больных в ревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.А. Таджиева г. Душанбе, а также в учебную программу кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, среди которых 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Маджоновой М.М., изложена на 201 странице 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.

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована основная цель и необходимые для ее решения задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость исследования, определены положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов и личный вклад автора.

**Глава 1 - "Обзор литературы"** - достаточен по объему, объективно освещает различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования. В целом глава «обзор литературы» изложена на 30 страницах и представляет собой современного состояния проблемы фармакотерапии РА с применением современных не только препаратов симптоматического ряда, но и БПВП, а также ГИБП в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T. В нем также подробно и систематично представлены характеристика факторов, наличие которых лимитирует активное внедрение основных принципов стратегии T2T в реальную клиническую практику: существующие сложности в ранней диагностики РА, идентификации висцеральных проявлений заболевания и коморбидных заболеваний, а также открытость вопроса о влиянии эффективной контролируемой терапии (в рамках стратегии T2T) на состояние параметров PRO у пациентов с развернутым РА.

**Глава 2 – «Материал и методы исследования»** - в исследование включено 105 больных РА, которые в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания и характера проводимой терапии были рандомизированы и распределены на три группы: а) группа раннего РА (n=28) получала МТ/МТЖ и по показаниям ЭТЦ в условиях тщательного контроля; б) пациенты с развернутым РА – I группа (n=39) также получали МТ/МТЖ и по показаниям ЭТЦ в условиях тщательного контроля; в) пациенты с развернутым РА – II группа (n=38) получали МТ и по показаниям в сочетании с плаквенилом (группа традиционного наблюдения). В главе «Материал и методы исследования» представлены критерии включения больных в исследование и исключения из него, подробно изложены специальные методы исследования (индексы: DAS28, SDAI и ПВА, критерии ACR/EULAR, 2010, 2011гг. 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.



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

В 3 главе нашли своё отражение эффективность современных международных рекомендаций (в том числе в рамках классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г.) в диагностике РА в дебюте заболевания и данные о ретроспективном анализе и оценки приверженности пациентов с развернутым РА к лечению современных БПВП, а также результаты активного поиска, спектрального анализа и идентификации наиболее распространенных висцеральных проявлений РА и коморбидных заболеваний.

В данной главе также всесторонне освещены характер и степень сравнительной эффективности 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 автором практические результаты свидетельствуют, с одной стороны, о хорошем профиле эффективности/переносимости и доступности как различных лекарственных форм МТ, так и плаквенила и ЭТЦ, с другой, о лучшем эффекте комбинированного применения МТЖ и ЭТЦ в достижении конечной цели стратегии T2T - состояния клинической ремиссии у пациентов с активными формами РА.

В 4 главе диссертации автором подробно изложены результаты комплексного анализа и оценки общепринятых параметров, отражающих «состояние здоровья по мнению пациента - PRO» (функционального состояния, КЖ, уровня тревожности и интенсивности боли) исходно, через 6 и 12 мес от начала активной контролируемой терапии у 77 пациентов с развернутым РА.

Полученные автором результаты свидетельствуют о том, что значительное ухудшение функциональной активности и КЖ больных, их повышенная тревожность, а также постоянное присутствие хронической боли являются достаточно характерной и отличительной чертой пациентов с активным развернутым РА. Автор рассматривает и убедительно доказывает причинно-патогенетические взаимосвязи механизмов, приводящих к нарушению параметров PRO при развернутом РА.

Немаловажным фрагментом в диссертационной работе Маджоновой М.М. является обоснование положения о том, что достижение конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии радикальным образом

положительно модифицирует параметры PRO у больных с длительным «ревматоидным анамнезом».

В **заключении** диссертант суммирует, всесторонне анализирует и оценивает результаты собственного исследования, сопоставляет их с имеющимися в литературе последних лет данными и обосновывает их научно-практическую значимость.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

При знакомстве с диссертацией хотелось бы уточнить:

1. Сколько пациентов из группы раннего и развернутого ревматоидного артрита получали глюкокортикоиды?
2. Удалось ли отменить к 3 месяцам терапии глюкокортикоиды у больных, получавших методжкт и комбинированную терапию методжктом и этанерцептом?
3. Проводились ли дополнительные внутрисуставные введения глюкокортикоидов в течение 12 месяцев наблюдения? В каких группах?
4. Целесообразно ли проводить всем пациентам артросонографию коленных суставов для ранней диагностики ревматоидного артрита?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Маджоновой М.М. на тему **«Изучение и оценка параметров воспалительной активности, качества жизни и уровня тревожности у больных ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой терапии»**, выполненная на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» под руководством доктора медицинских наук Ёра Умаровича Саидова, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная задача – комплексный и сравнительный анализ и оценка эффективности применения различных лекарственных форм МТ в сочетании с ЭТЦ и плаквенилом в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с активным РА, а также влияние активной контролируемой терапии на параметры PRO, что вносит существенный вклад в развитие данного направления исследований.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна и объем выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что диссертационная работа Маджоновой М.М. полностью соответствует требованиям раздела 3 п. 31 и 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан 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:**  
**научный консультант**  
**лаборатории патофизиологии боли**  
**и полиморфизма ревматических**  
**заболеваний Федерального**  
**государственного бюджетного**  
**научного учреждения**  
**«Научно-исследовательский**  
**институт ревматологии имени В.А. Насоновой»,**  
**доктор медицинских наук**

**В.Н. Амирджанова**

**Подпись В.Н. Амирджановой заверяю.**  
**Ученый секретарь Федерального**  
**государственного бюджетного**  
**научного учреждения**  
**«Научно-исследовательский**  
**институт ревматологии имени В.А. Насоновой»**  
**кандидат медицинских наук**



**О.А. Никитинская**