

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

д.м.н., профессор Созинов А. С.



2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Маджоновой М.М. «Изучение и оценка параметров воспалительной активности и «состояния здоровья по мнению пациента» у больных ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой терапии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность проблемы. Согласно многочисленным данным, представленным в фундаментальных работах экспертов Ассоциации ревматологов России и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism - EULAR) в гетерогенной клинической картине ревматоидного артрита (РА), наряду с типичным эрозивным и постоянно прогрессирующим суставным синдромом, присутствует ряд других факторов, наличие которого также вносит весомый вклад в ухудшение качества жизни (КЖ), функциональной активности пациентов и тяжести заболевания в целом. По данным некоторых авторов такими общепризнанными факторами или так называемыми индикаторами неблагоприятного прогноза в оценке тяжести РА являются: наличие висцеральных проявлений заболевания, высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, прежде всего кардиоваскулярной патологии и метаболического синдрома, серопозитивность по ревматоидному фактору и наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

По современным представлениям наличие индикаторов неблагоприятного прогноза влияет на многие составляющие: затрудняет достижение конечной цели современной фармакотерапевтической концепции

РА – стратегии «Treat to target - T2T» («Лечение до достижения цели»), ограничивают трудоспособность пациентов, ухудшают их КЖ, способствует разрушению социальных связей и социальной изоляции больных, а также приводят к нарушению семейной жизни и развитию психоэмоциональных срывов в рамках тревожно-депрессивных расстройств.

Достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза РА, его ранней диагностике и фармакотерапии заболевания, связанных с внедрением высокоэффективных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (инъекционные формы метотрексата и лефлуномид), и, что особенно важно, внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенным образом способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания. Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру терапевтической стратегии РА, является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии T2T, которая, аккумулирует в себе научные достижения и тактику ведения пациентов с РА, и широко представлена в национальных рекомендациях по лечению этого заболевания.

В настоящее время установлено, что если конечной целью фармакотерапии РА в рамках стратегии T2T для врача считается достижение клинической ремиссии, то для пациента улучшение КЖ и функциональное состояние считаются ведущими параметрами в оценке эффективности проводимой терапии. В связи с чем многие эксперты-ревматологи при мониторинге и оценке результатов эффективности терапии РА в реальной клинической практике, рекомендуют уделять большое внимание на динамику тех показателей, которые считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» - «patient-reported outcome – PRO» (функциональное состояние, КЖ, уровень тревожности, интенсивность хронического болевого синдрома и др.).

Однако, несмотря на успешное применение стратегии T2T в терапии РА, известны факторы, которых существенно ограничивают ее внедрение: недостаточная информированность практикующих ревматологов и пациентов о принципах T2T; высокая стоимость, не только ГИБП, но и отдельных препаратов из группы синтетических БПВП; существующие сложности в ранней диагностике РА, верификации состояния клинической ремиссии; низкая компетентность пациентов с РА к лечению, открытость вопроса о влиянии стратегии T2T на параметров PRO.

В этой связи исследование, выполненное Маджоновой М.М., имеет большую теоретическую и практическую значимость, и его актуальность не вызывает сомнений.

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

Выбор цели исследования является убедительно обоснованным. В качестве ведущего направления работы Маджоновой М.М. была использована гипотеза о влиянии комбинированной интенсивной терапии у пациентов с как с ранним, так и развернутым РА в рамках стратегии T2T на параметры PRO.

Задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, методы исследования, предназначенные для их решения, современны, обладают достаточной информативностью и надежностью.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале: исследуемую группу составили 105 пациента с достоверным (по критериям ACR/EULAR, 2010 г.) активным ранним РА (n=28) и активным развернутым (n=77) РА (соответствующим классическим критериям ACR, 1987 г.), наблюдавшихся на базе ревматологического отделения Городского медицинского центра им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе в период с 2018 по 2022 гг. Все пациенты были обследованы с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов по определенному при планировании работы протоколу. Автором проведено сопоставление клинических и инструментальных данных: определены и оценены индексы: DAS28, SDAI и ПВА (показатель воспалительной активности), критерии ACR/EULAR, 2010, 2011 гг. и ACR 20/50/70%, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), получены и оценены данные артрозонографии и МРТ суставов, а также комплекс лабораторных данных (СОЭ, СРБ, ФНО-а, ИЛ-6, а также параметры клеточного и гуморального иммунитета).

Автором для оценки влияния активной контролируемой терапии на параметры PRO у пациентов с активным развернутым РА был применены ряд общепринятых международных инструментов: Станфордская шкала оценки здоровья (Stanford Health Assessment Questionnaire - HAQ), опросник RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life – опросник оценки КЖ пациентов РА), тест Тейлора (Taylors Manifest Anxiety Scale – MAS – тест определения уровня тревожности) в модификации В.Г. Норакидзе.

Все включенные в исследование пациенты проспективно наблюдались в течение 12 месяцев – периода, достаточного для оценки динамики основных клинических и лабораторных показателей на фоне проводимой терапии. Проспективно через 3, 6 и 12 месяцев в ходе визитов пациентов проводилось сопоставление результатов активной терапии с исходными клиническими, лабораторными, инструментальными данными и параметрами PRO.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с современным требованиям к анализу материалов научных исследований. В целом диссертационная работа выполнена на хорошем методическом уровне и полностью соответствует области исследования, в котором она проводилась.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы Маджоновой М.М. не вызывает сомнений. Автору удалось впервые на убедительном клиническом материале с применением современных методов исследования представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области ревматологии: установлено, что комплексное применение препаратов симптоматического ряда, метотрексата-методжекта в сочетании с этанерцептом у пациентов с ранним и развернутым РА, в отличие от традиционных подходов, демонстрирует высокий уровень достижения низкой активности заболевания/ремиссии к 12 месяцам терапии; представлены факторы, наличие которых ограничивает достижение состояния стойкой ремиссии у пациентов с активным ранним и развернутым РА; 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.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научное значение и практическое значение диссертационной работы Маджоновой М.М. заключается в том, что автору удалось идентифицировать и представить факторы, которые влияют на улучшение ранней диагностики РА. Было доказано, что высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/безопасности метотрексата-методжекта в сочетании с этанерцептом у пациентов с активным ранним и развернутым РА в адекватной суточной дозе в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания – стратегии T2T требует необходимости их широкого применения в практической деятельности врачей – ревматологов.

Была проведена оценка приверженности пациентов к терапии БПВП, высокая распространенность и гетерогенность висцеральных проявлений заболевания, свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного применения метотрексата-методжекта в сочетании с этанерцептом в рамках стратегии T2T в достижении конечной цели стратегии - состояния низкой активности заболевания/ремиссии.

Автором доказано, что параметры PRO: функциональное состояние и КЖ пациентов, уровень тревожности и степень интенсивности хронического болевого синдрома, наряду с общепринятыми инструментами оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с РА являются дополнительными критериями в оценке эффективности проводимого лечения.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы к внедрению в лечебный процесс учреждений ревматологического профиля, в клиническую практику ревматологов и терапевтов и в учебный процесс курсов преподавания внутренних болезней в медицинских вузах.

Объем и структура диссертации и сведения о полноте публикаций по теме диссертационной работы

Диссертационная работа построена по общепринятому принципу, имеет традиционную структуру, включает в себя 4 главы и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 2-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 326 источников (из них 169 на русском языке и 157 на иностранных языках). Рукопись изложена на 201 страницах компьютерного текста, иллюстративный материал представлен 32 таблицами и 24 рисунками. В целом диссертация написана хорошим литературным языком и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах как ревматологии, так и фармакотерапии. В заключении диссертант, анализирует результаты собственного исследования, сопоставляет их с данными имеющейся литературы последних лет и аргументировано обосновывает их научно-практическую значимость. Завершают диссертацию 5 выводов и 4 практических рекомендаций. Они логично вытекают из изложенного в диссертации материала, четко сформулированы и обоснованы.

Диссертация прошла широкую апробацию. Основные результаты исследований доложены и обсуждены на 67 - 71 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2017 - 2022 гг.), XIV - XX научно-практических конференциях молодых

ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2017-2022 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), на Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии» (Москва, 2022).

Первичная экспертиза (апробация) проведена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (29. 06. 2023 г., №11).

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан (РТ) для опубликования основных результатов диссертационных работ.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

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

Существенных и принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Маджоновой М.М. на тему «Изучение и оценка параметров воспалительной активности и «состояния здоровья по мнению пациента» 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 Ё.У. Саидова, является завершенным 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 развитии 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 п. 31, 33, 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РТ от 30 июня 2021 г., № 267 (с внесением изменений и дополнений от 26 июня 2023 №295), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры госпитальной терапии, протокол № 8 от «04» декабря 2023 г.

Председатель заседания:

Профессор кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Абдулхаков Рустам Аббасович

Эксперт:

Заведующая кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Абдулганиева Диана Ильдаровна

Секретарь заседания:

Ассистент кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,



Костерина Анна Валентиновна



Подпись *А.В. Костерина*
Идентифицирую. Специалист по кадрам
6» декабря 2023 г.

Контактная информация: ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.
Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, Телефон
8 (843) 236-06-52, E-mail rector@kazangmu.ru, www.kazangmu.ru