ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нервных болезней ИПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Данилова Алексея Борисовича на диссертационную работу Маминой Регины Муратовны «Подходы к персонализированному лечению синдрома хронической тазовой боли в неврологической практике», представленную в объединенном диссертационном совете Д 999.237.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном учреждении «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология

Актуальность темы диссертационной работы

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – заболевание, характеризующееся наличием постоянной боли (более трех месяцев) в пояснично-крестцовой области, нижней части живота, ниже пупка, в паховой области, промежности, интенсивность которой не соответствует степени повреждения структур и органов большого и малого таза. СХТБ распространен во всем мире. Более 60% женщин и 70% мужчин обращаются к узким специалистам в связи с СХТБ.

В последние годы органы малого таза рассматриваются специалистами как единый комплекс, имеющий общую афферентную и эфферентную иннервацию, кровообращение, мышечно-связочный аппарат, в связи с чем при заболеваниях одного органа в патологический процесс постепенно вовлекаются и другие рядом расположенные структурные образования.

Однажды возникшая боль может трансформироваться в хроническую, вследствие недостаточной активности нисходящих путей, проецирующихся на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга, способных моделировать прохождение болевых сигналов к таламусу.

Трудно купируемая тазовая боль дезорганизует центральные механизмы регуляции важнейших функций организма, изменяет психику и поведение больного, нарушает его социальную адаптацию.

Наличие постоянной или периодически повторяющейся боли в области таза,

мультифакториальность, резистентность к лечению делают хроническую тазовую боль крайне актуальной проблемой современного здравоохранения.

Рациональное, с точки зрения соблюдения баланса эффективности и безопасности, назначение НПВП должно основываться не на эмпирическом опыте отдельного врача, а на методах доказательной медицины, позволяющих ему в каждом случае при всестороннем обследовании больного, выявлении факторов риска и коморбидной патологии обосновать правильный выбор препарата для проведения оптимальной индивидуализированной терапии.

Руководство консорциума для CYP2C9 и НПВП (Consortium (CPIC) Guidelinefor CYP2C9 and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, США) рекомендует алгоритмы назначения НПВП с учетом носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. В руководстве консорциума разработаны рекомендации для каждого типа метаболизма гена CYP2C9 по выбору препарата, его дозы или возможности замены на альтернативный НПВП, не метаболизирующийся изоферментом CYP2C9, но не учитывают наличие у пациентов коморбидной, сопутствующей патологии.

В Российской Федерации назначение НПВП осуществляется в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Данные рекомендации акцентированы на наличие коморбидной патологии и факторов риска развития нежелательных побочных реакций (НПР) при применении НПВП, но не учитывают имеющиеся у больных варианты носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9.

Таким образом, диссертационная работа Маминой Р.М. «Подходы к персонализированному лечению синдрома хронической тазовой боли в неврологической практике» направлена на по разработку терапевтических подходов в лечении болевых синдромов.

Научная новизна работы

Впервые в условиях Астраханского региона определена частота носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9, выявлены новые аспекты патогенеза прогрессирования боли и формирования нежелательных побочных реакций у пациентов с СХТБ.

Дана фармакогенетическая оценка пациентов с СХТБ, установлена ассоциативная связь между генотипом CYP2C9 и коморбидной патологией. Установлено, что в

Астраханском регионе отмечается более частая встречаемость PM-генотипа (32%), по сравнению с жителями других регионов РФ.

Установлено, что персонализированная фармакотерапия наиболее позитивно влияет на качество жизни пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

Впервые разработаны алгоритмы персонализированного назначения НПВП у больных с СХТБ на основании результатов фармакогенетического тестирования, оценки форм коморбидной патологии, оценки факторов риска, с учетом рекомендаций руководства консорциума (CPIC) для CYP2C9 и нестероидных противовоспалительных препаратов, российских клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике», в соответствии с инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость работы несомненна, поскольку применение результатов работы в практическом здравоохранении позволяет в короткие сроки, доступно, по результатам фармакогенетического тестирования и учета форм коморбидной патологии, назначать персонализированную схему применения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с СХТБ.

Результаты исследования способствуют формированию индивидуализированного подхода в терапии, что положительно отражается на прогнозе заболевания и качестве жизни больных.

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Представленные в диссертации данные, показывают, что работа основана на достаточном числе клинических наблюдений – у 152 пациентов с СХТБ.

В диссертации четко обозначены задачи исследования, благодаря решению которых, достигнута поставленная цель: разработать подходы к персонализированному лечению синдрома хронической тазовой боли в неврологической практике. Методы исследования общеприняты, современны, они дают возможность решить поставленные задачи. В работе применялись лабораторные, инструментальные методы, изучалось качество жизни пациентов.

Работа основана на материале, достоверность выводов и результаты которого подтверждаются углубленным медико-статистическим анализом с использованием эффективных прикладных компьютерных программ.

Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют задачам исследования и в полной мере отвечают на них. Практические рекомендации основываются на полученных данных и легко выполнимы.

Личный вклад автора в получении изложенных результатов

Диссертанту принадлежит ведущая роль в подготовке дизайна исследования. Самостоятельно подготовлен обзор современной литературы, как отечественных, так и зарубежных источников для освещения актуальных вопросов по теме диссертации. Лично автором проводилась курация, формирование групп и неврологическое обследование пациентов. Проведен анализ полученных результатов, выполнена статистическая обработка материала. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, проведено внедрение методов лечения пациентов в практику работы вышеперечисленных учреждений.

Сведения о внедрении и предложении, о дальнейшем использовании полученных результатов

Разработанные алгоритмы персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, с учетом результатов генетического тестирования и наличия коморбидной патологии внедрены в практику неврологическими отделениями ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова», ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахань, ГБУЗ АО ГП №5 г. Астрахани.

Сведения о полноте публикаций

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ в журналах, включенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в число изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Диссертационная работа соответствует пункту 15 паспорта специальности 3.1.24 Неврология по разработке терапевтических подходов в лечении болевых синдромов.

Содержание работы

Диссертация изложена на 147 страницах, состоит из «Введения», «Обзора литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», включающей 6 подглав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 200 источника (78 отечественных и 122 иностранных), иллюстрирована 26 таблицами и 12 рисунками.

Во введении отражены актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и статистические методы исследования, апробация результатов, публикации, внедрение в практику.

В Главе 1 (обзор литературы) отражены современные представления об актуальности, этиологии, семиотики хронической тазовой боли. Отражены механизмы развития синдрома хронической тазовой боли, а также клиника, диагностика синдрома хронической тазовой боли. В подглаве «Лечение синдрома хронической тазовой боли» описаны возможности персонализированного назначения лекарственных препаратов с учетом фармакогенетического тестирования.

В Главе 2 (материалы и методы исследования) подробно изложена методическая часть работы. Проанализированы данные обследования 152 пациентов с СХТБ, которые были разделены на контрольную группу и основную группу. В этой главе подробно описаны методы обследования, позволяющие оценить состояние пациентов с СХТБ. Методы статистической обработки, корректны и соответствуют поставленным задачам.

В Главе 3 приведена общая характеристика пациентов с синдромом хронической тазовой боли по полу, возрасту, длительности заболевания, определены осложнения и сопутствующие заболевания. Выделена клинико-неврологическая характеристика обследованных больных, проведен сравнительный анализ полученных данных.

В подглаве «Оценка качества жизни у больных с хронической тазовой болью до лечения с использованием краткого опросника WHOQOL-BREF» определено, что

опросник качества жизни WHOQOL BREF является необходимым и важным инструментом оценки негативного влияния длительно сохраняющегося болевого синдрома на основные сферы жизнедеятельности больных с тазовой болью на протяжении многих лет. Подчеркнуто, что данный опросник удобен в применении, прост и чувствителен для оценки качества жизни пациентов с СХТБ и может быть использован в качестве мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения.

В подглаве «Оценка концентрации провоспалительных цитокинов у больных с синдромом хронической тазовой боли» показана связь активности воспалительного процесса и длительности болевого синдрома, что может быть использовано в качестве опорного критерия мониторинга эффективности проводимого лечения.

В подглаве «Нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для лечения больных с синдромом хронической тазовой боли и результаты фармакогенетического исследования гена CYP2C9» отмечено, что в клинической практике при назначении НПВП пациентам с длительным болевым синдромом необходимо учитывать высокий риск развития нежелательных побочных эффектов. Именно предупреждение возникновения побочных эффектов НПВП при сохранении клинической эффективности препаратов является серьезной задачей при лечении больных с хронической тазовой болью.

В подглаве «Клинико-фармакогенетические особенности пациентов с синдромом хронической тазовой боли» обращено внимание на особенности при сопоставлении жалоб, анамнеза заболевания, сопутствующей коморбидной патологии, эффективности и переносимости применения НПВП при амбулаторном лечении с ранее выявленными генотипами.

В подглаве «Мониторинг эффективности и безопасности персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с синдромом хронической тазовой боли» указано, что комплексный подход, учитывающий индивидуальные особенности фармакогенетики CYP2C9, скорость метаболизма НПВП и сопутствующую патологию, позволяет уменьшить количество НПР, повысить комплаенс к терапии, улучшить качество жизни больных и в связи с этим повысить эффективность проводимого лечения.

В подглаве «Разработка комплексных алгоритмов персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с синдромом хронической тазовой боли» показано, что на основании результатов проведенного исследования и осуществлении принципов персонализированной терапии НПВП у пациентов с СХТБ медленных и нормальных метаболизаторов CYP2C9 разработаны

алгоритмы назначения НПВП пациентам с учетом всех возможных наследственно-обусловленных генотипов CYP2C9 и комбинаций коморбидной патологии.

В заключении приводятся итоги работы, анализ полученных данных в сравнении с другими авторами. Выводы исследования обоснованы, вытекают из решения поставленных задач. Практические рекомендации соответствуют содержанию диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

В целом, характеризуя оппонируемую диссертацию Маминой Р.М., следует отметить продуманную методологию научного поиска, оценки полученных результатов и доказательства сделанных выводов. Работа написана логично, с выделением важнейших из выявленных закономерностей, но содержит отдельные стилистические и орфографические ошибки, в том числе при оформлении графического материала, что не снижает ценность работы. В целом содержание диссертации свидетельствует о знании автором предмета исследования и высокой профессиональной подготовке.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить ряд положений:

1. Разработанные вами алгоритмы наиболее эффективны для лечения какого типа боли (нейропатического, ноцицептивного или смешанного)?

2. Применялись ли дополнительно к медикаментозному лечению, физиотерапевтические методы. Если да, то какие?

3. Как в клиническом отношении проявлялось улучшение качества жизни больных, получающих терапию по разработанным вами алгоритмам?

Заключение

Диссертационная работа Маминой Регины Муратовны «Подходы к персонализированному лечению синдрома хронической тазовой боли в неврологической практике» представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющую существенное значение для неврологии, заключающееся в разработке терапевтических подходов в лечении болевых синдромов. По научному содержанию и практической

значимости, высокому методическому уровню и новизне диссертация Маминой Регины Муратовны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой
нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
д.м.н., профессор Данилов Алексей Борисович

Подпись д.м.н., профессора А.Б. Данилова «Заверяю»:

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь Ученого совета
«15» 02 2023