

Заключение диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 08 декабря 2020, № 46.

О присуждении Филиппову Алексею Вениаминовичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия», по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки), принята к защите 15 июля 2020 г. (протокол заседания № 31) диссертационным советом Д 001.052.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ №2397-1758 от 07.12.2007 г., срок полномочий совета установлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утверждённой приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59, и соответствует требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, приказ №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Филиппов Алексей Вениаминович, 1967 года рождения.

В 1993 г. соискатель окончил Башкирский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело».

Работает старшим научным сотрудником научно-клинического отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертация выполнена в научно-клиническом отделе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель:

Борисов Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель директора по научно-клинической работе.

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ростов-на-Дону, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Саратов, в своём положительном отзыве, подписанном Морозовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой фтизиатрии и Салиной Татьяной Юрьевной, доктором медицинских наук,

профессором кафедры фтизиатрии, указала на значимость полученных автором результатов для развития науки и практики.

Автором получены новые ранее не изученные данные, позволившие научно и аргументированно обосновать принципы и методики формирования режимов химиотерапии с использованием противотуберкулезного препарата бедаквилина, доказать высокую эффективность и безопасность этих режимов, выявить дополнительные факторы, влияющие на их результативность. Обоснована необходимость и возможность применения бедаквилина в течение всей интенсивной фазы химиотерапии и в фазе продолжения сроком, превышающим нормативный. Определены значимые факторы риска неэффективности курса лечения, основанного на применении бедаквилина.

Принципиальной «находкой» является факт отсутствия достоверного влияния на эффективность новых режимов спектра лекарственной устойчивости к остальным противотуберкулезным препаратам, в том числе наличие МЛУ и ШЛУ МБТ.

Для индивидуализации подхода к организации лечения пациентов, разработан и внедрен метод оценки и прогнозирования приверженности пациентов к лечению.

Ведущая организация отмечает, что результаты диссертационного исследования Филиппова А.В. представляется целесообразным применять в учреждениях здравоохранения фтизиатрического профиля, что позволит существенно повысить эффективность лечения больных туберкулезом и сократить бремя туберкулеза, вызванного МЛУ и ШЛУ МБТ как в г.Москве, так и в субъектах РФ.

Результаты диссертационного исследования имеют и теоретическое значение, и могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего профессионального образования.

Также могут быть использованы в процессе преподавания на кафедрах фтизиатрии и смежных специальностей – фармакология, микробиология.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

Ведущая организация высказывает сожаление о том, что результаты диссертационного исследования не подтверждены патентами и рационализаторскими предложениями и рекомендует автору выполнить это в дальнейшем.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Филиппова Алексея Вениаминовича на тему: «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной и актуальной научной задачи - повышение эффективности химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем разработки принципов формирования и реализации режимов химиотерапии, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра с антимикобактериальной активностью, что имеет важное значение для медицинской науки.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню диссертационная работа Филиппова Алексея Вениаминовича, соответствует п. 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, а ее автор Филиппов Алексей

Вениаминович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены и утверждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 10 ноября 2020 года). Отзыв утверждён и.о. проректора по научной работе Федонниковым А.С.

Соискатель имеет 67 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 20 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано – 8, в том числе 7 работ в журналах из международной базы цитирования Scopus, из них 4 статьи входят в международную базу цитирования Web of Science.

Общий объём публикаций составил 113 страниц (10,2 у. п. л.) и содержит до 50-90% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены оценке эффективности и безопасности новых режимов химиотерапии с использованием бедаквилина в качестве ключевого препарата комбинации в сочетании с линезолидом и другими противотуберкулезными препаратами, в том числе, в рамках масштабных международных проектов под эгидой европейского бюро ВОЗ. Отдельная работа посвящена оригинальной шкале оценки приверженности больных к лечению. В опубликованных работах значительное внимание уделяется факторам риска неэффективного лечения с использованием новых режимов химиотерапии.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., Родина О.В., Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – №3. – С. 30–49.

2. Филиппов А.В., Мельникова И.Н., Косенков С.А., Кубракова Е.П., Титомер А.И., Казаков А.И. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С.42-49.

3. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №5. – С. 28-40.

4. Филиппов А.В., Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. - № 4. – С. 17-26.

5. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №1. – С. 5-15.

6. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, ... , Filippov A. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur Respir J. – Vol. 49. №5. – 2017. – p. 21–33.

7. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.-W., ... Filippov A. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study // Int. Journal of Infect. Dis. – Vol. 83. – 2019. – p. 72–76.

8. Borisov S. E., D'Ambrosio L., Centis R., ... Filippov A. et al. Outcomes of patients with drug-resistant-tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens and undergoing adjunctive surgery // Journal of Infection. – Vol.78. – 2019. – p. 35–39.

9. Borisov S., Danila E., Maryandyshev A., ... Filippov A. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report // Eur Respir J. – Vol. 54. №6. – 2019. – p. 1–14.

На автореферат диссертации Филиппова А.В. поступило 6 отзывов:

от Марьяндышева Андрея Олеговича – профессор, член-корр. РАН, Северный ГМУ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии;

от Самойловой Анастасии Геннадьевны – д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, первый заместитель директора;

от Малиева Батарбека Мусаевича – д.м.н., профессор, Северо-Осетинская ГМА, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии;

от Визеля Александра Андреевича – д.м.н., профессор, Казанский ГМУ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии;

от Валиева Равиля Шамиловича – д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – Филиал Российской медицинской академии Непрерывного профессионального образования, заведующий кафедра фтизиатрии и пульмонологии;

от Баласанянц Гоар Сисаковны – д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова, доцент кафедры фтизиатрии

Все отзывы положительные.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю нет.

Анализ изложенных в автореферате материалов показал, что полученные автором данные и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации, обладают научной новизной, имеют важное прикладное значение и согласуются с современными тенденциями в лечении

больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Реализация предложенных автором режимов химиотерапии, построенных на новых принципах формирования, имеет важное значение для фтизиатрии.

Все рецензенты пришли к единому заключению, о том, что диссертационная работа Филиппова Алексея Вениаминовича, выполненная на актуальную тему, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте ЦНИИТ <https://critub.ru/filippov-aleksej-veniaminovich/>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция формирования режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием новых противотуберкулезных препаратов, позволяющая преодолеть негативное влияние лекарственной устойчивости возбудителя на исход лечения и значимо повысить эффективность лечения этой категории больных;

предложен новый научно обоснованный подход к формированию комбинации противотуберкулезных препаратов предполагающий первоочередное включение бедаквилина в сочетании с линезолидом и

фторхинолоном и дополненное циклосерином, и их применение в течение всей интенсивной фазы лечения, а при сохранении жизненных показаний и на период фазы продолжения режима химиотерапии;

доказана эффективность и безопасность использования режимов химиотерапии, основанных на новых подходах к их формированию, у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ, эффективность достигает уровня 73,3% среди всех включенных в исследование и 84,7% среди закончивших полный курс лечения, по сравнению с когортой, получавшей лечение по общепринятым режимам, отношение шансов эффективного завершения курса составляет 3,0 при 95% ДИ (2,1-4,3); в то же время число, спектр и тяжесть нежелательных реакций при реализации исследуемых режимов химиотерапии значимо не отличаются от общепринятых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя;

введена шкала градации приверженности пациентов к лечению, что позволяет более точно давать оценку этой индивидуальной особенности пациента, значимо влияющей на результат лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказана** более высокая эффективность новых режимов химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ по сравнению с существующими, обоснована возможность и необходимость применения бедаквилина в составе режимов химиотерапии в течение всей интенсивной фазы лечения и в фазе продолжения, выделены значимые факторы риска неэффективности курса лечения, основанного на применении бедаквилина;

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы стандартные клинико-лабораторные, рентгенологические и бактериологические методы обследования пациентов. Также впервые применена разработанная шкала оценки приверженности пациентов к лечению с последующей оценкой влияния приверженности на результат

лечения. Кроме того, проведено исследование влияния на результат химиотерапии определенных минимальных ингибирующих концентраций для культур МБТ на плотных и жидких питательных средах;

изложены доказательства целесообразности применения новых режимов химиотерапии, основанных на первоочередном включении бедаквилина с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, сформулированы и обоснованы принципы формирования схемы химиотерапии на основе бедаквилина, определены факторы влияющие на эффективность лечения, в том числе независимые факторы для каждого этапа лечения, включая интенсивную фазу химиотерапии и весь курс в целом;

раскрыты независимые факторы влияющие на эффективность интенсивной фазы: значимо повышают эффективность сочетание бедаквилина с линезолидом (ОШ=14,4; 95%ДИ 3,8-54,8) и высокая приверженность к лечению (ОШ=7,3; 95%ДИ 3,5-15,6), понижают эффективность наличие алкогольной зависимости (ОШ=2,5; 95%ДИ 1,2-5,2) и клиническая форма туберкулеза с преобладанием необратимых изменений (ОШ=4,0; 95%ДИ 2,0-8,2), а на низкую эффективность всего курса в наибольшей степени влияют минимальные ингибирующие концентрации бедаквилина для культур МБТ 0,06 мкг/мл и выше (ОШ=10,7; 95%ДИ 2,4-47,9), низкая приверженность пациента к лечению (ОШ=7,9; 95%ДИ 3,4-18,0) и алкогольная зависимость (ОШ=2,7; 95%ДИ 1,2-6,1), а так же наличие неэффективного лечения в анамнезе (ОШ=2,6; 95%ДИ 1,1-6,3), тогда как факт ШЛУ МБТ не влияет на результат ни на одном из этапов;

изучены особенности больных туберкулезом, нуждающихся в назначении режимов химиотерапии, основанных на первоочередном включении бедаквилина, и факторы обуславливающие критическое сокращение числа доступных для назначения в составе режима химиотерапии противотуберкулезных препаратов, спектр и тяжесть нежелательных побочных реакций в процессе лечения по новым режимам

химиотерапии, нежелательные реакции III-IV степени тяжести выявлены только у 27,6% пациентов, а отмена бедаквилина с коренным пересмотром режима химиотерапии проведена только у 2,2% пациентов, включенных в исследование;

проведена модернизация режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ за счет разработки методики формирования эффективных комбинаций препаратов в составе режима химиотерапии, основанных на первоочередном включении бедаквилина. Эффективность разработанных режимов доказана при сравнении результатов лечения после завершения основного курса с результатами пациентов получавших лечение в соответствии с общепринятыми режимами.

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

разработаны и внедрены: научно-обоснованная методика формирования режима химиотерапии основанного на первоочередном назначении бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой устойчивостью возбудителя используется в практике ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗ Москвы» при лечении данной категории пациентов, и в учебном процессе кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в составе лекционного курса и других форм обучения;

определены перспективы дальнейшего практического использования разработанной методики формирования режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и независимые факторы препятствующие успешной реализации этих высокоэффективных режимов. Применение разработанной методики в дальнейшем может быть распространено на другие новые противотуберкулезные средства при их имплементации в практику фтизиатрии, поскольку изложенная методика позволяет

существенно сократить сроки эффективного внедрения режимов, основанных на применении новых противотуберкулезных препаратов;

создан научно-обоснованный подход к формированию режима химиотерапии у пациентов с крайне ограниченными возможностями составления комбинации противотуберкулезных препаратов и их применения в течение длительного времени, включая фазу продолжения режима химиотерапии у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя;

представлены рекомендации по формированию и реализации режима химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, по срокам применения бедаквилина в составе режимов химиотерапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **результаты** получены на достаточном по количеству клиническом материале с применением адекватных задачам статистических инструментов с результатами, имеющими высокий уровень статистической достоверности;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенного в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе существующих принципов химиотерапии туберкулеза, предусматривающих назначение стандартных режимов;

использованы литературные данные по изучению эффективности и безопасности как существующих, так и перспективных режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе с применением новых противотуберкулезных препаратов, которые сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено, что разработан новый подход к формированию комбинации противотуберкулезных препаратов в составе режима

химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, доказана возможность и необходимость применения бедаквилина в составе режима химиотерапии в течение сроков, превышающих нормативные, разработана и успешно применена новая шкала оценки приверженности пациента к лечению, что имеет важное значение для определения риска неэффективного лечения у данной категории больных;

использованы современные подходы доказательной медицины. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Создана база данных с помощью приложения Microsoft Office Excel 2007. Широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот. Оценка влияния на исходы лечения различных факторов осуществлена путем расчета отношения шансов. Все статистические тесты выполнены на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании исследования, определении цели и постановке задач, разработке дизайна исследования, создании и ведении электронной базы данных, промежуточном и заключительном анализе полученных данных. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии в проведении исследования на каждом его этапе: отборе и обследовании пациентов, назначении исследуемых режимов химиотерапии, наблюдении за процессом лечения и оценке его результатов; автор лично участвовал в оценке результатов, подведении итогов, формулировке выводов, интерпретации и анализе практического применения полученных результатов, в написании и подготовке к публикации статей по теме исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи, обладает внутренним единством и завершенностью, наличием последовательного плана исследования, построенного на непротиворечивой

методологической платформе, результатами, изложенными в русле основной идейной линии, выдержана в духе концептуальности и демонстрирует взаимосвязь выводов и практических предложений.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 14.01.16 - «Фтизиатрия».

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Филиппова А.В. на тему: «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия» представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача повышения эффективности химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью возбудителя за счет реализации предложенных автором режимов химиотерапии, построенных на новых принципах формирования, имеющая важное значение для развития медицинской науки, фтизиатрии в частности.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, теоретической и практической значимости представленная диссертация полностью соответствует пункту 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «№ О порядке присуждения учёных степеней (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - «Фтизиатрия» (медицинские науки).

На заседании 08 декабря 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Филиппову Алексею Вениаминовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 17 человек (13 чел. - очное участие; 4 чел. – дистанционное участие), из них 6 докторов наук по специальности 14.01.16 – «Фтизиатрия»,

участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 0, воздержавшихся – 0.

Председатель диссертационного совета,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н., профессор Эргешов Атаджан Эргешович



Ученый секретарь диссертационного совета,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

08.12.2020 г