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

Аттестационное дело №_____

Решение диссертационного совета от 26 июня 2018 г., № 12.

О присуждении Ивановой Диане Александровне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование» по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия принята к защите 19 марта 2018 г. (протокол заседания № 7) 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 Иванова Диана Алекандровна, 1979 года рождения. Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Поражение сердца у больных саркоидозом: клинические особенности, диагностика и терапевтчисекий подход» защитила в 2009 г. в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова, работает учёным секретарём 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 консультант - доктор медицинских наук, профессор Борисов Сергей Евгеньевич, 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 мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой,

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулёза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

Баласанянц Гоар Сисаковна, доктор мед. наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, кафедра фтизиатрии, доцент - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, в своём положительном заключении, подписанном Морозовой Татьяной Ивановной - доктор медицинских наук, профессор, кафедра фтизиатри ИДПО, заведующая кафедрой, указала, что диссертационная работа Ивановой Дианы Александровны на тему: «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленная к защите на соискание учёной

степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.16 – Фтизиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований содержится решение важной научно-практической проблемы – совершенствование профилактики, своевременной диагностики, купирования нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты, имеющей существенное значение для фтизиатрии.

В отзыве ведущей организации указано, что в работе много научной новизны и практической значимости, которые не имеют подтверждения в виде рационализаторских предложений, полезных моделей, изобретений. Ведущая организация рекомендует данный пробел в дальнейшем устранить.

В заключении сказано, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объёму диссертация Ивановой Дианы Александровны соответствует пунктам 9,10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии института Дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» МЗ России, протокол №7 от 11.05.2018.

Отзыв утверждён проректором по научной работе, к.м.н. А.С.Федонниковым.

Соискатель имеет 77 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 50 работ общим объёмом 322 страницы (37,2 усл. печ. л.), их них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 13 работ.

Соискателем размещены тезисы в материалах 22 всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению частоты, спектра, факторов риска, возможностей медикаментозной профилактики, проблемам мониторинга и купирования нежелательных реакций при лечении больных туберкулёзом, в том числе с использованием новых противотуберкулёзных препаратов.

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

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

Личный вклад соискателя составляет 85-90% и состоит в анализе литературных источников, обследовании больных и сборе информации по клиническим, лабораторным и инструментальным исследованиям, создании и заполнения баз данных, проведения статистического анализа полученных результатов, подготовке иллюстративного материала и написании всех разделов.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Иванова, Д.А. Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов, Т.Н. Иванушкина// Туберкулёз и болезни лёгких. – М. – 2012. – №12. – с.15-22.

2. Иванова, Д.А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – №6. – с.46-52.

3. Иванова, Д. А. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – №9. – с.40-48.

4. Иванова, Д. А. Гиперурикемия при лечении больных туберкулёзом: клиническое значение, факторы риска, принципы мониторинга / Д.А.

Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2017. – №3. – с. 24-31.

5. Иванова, Д. А. Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулёзом / Д.А. Иванова, Д. А. Кудлай, С.Е. Борисов, Н.Ю. Николенко// Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2017. - №4. - с. 28-33

6. Отменить нельзя подождать: показания к отмене противотуберкулёзных препаратов при нежелательных реакциях / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96. - №2. - с.47-54.

На диссертацию и автореферат Д.А.Ивановой поступили 7 отзывов, все положительные:

от Елькина Алексея Владимировича – доктор мед. наук, профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, заведущий кафедрой;

от Коломиеца Владислава Михайловича – доктор мед. наук, профессор, Курский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, профессор кафедры;

от Кравченко Александра Фёдоровича – доктор мед. наук, главный внештатный фтизиатр, ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», директор;

от Марьяндышева Андрея Олеговича – доктор мед. наук, профессор, Северный государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой;

от Самойловой Анастации Геннадьевны – доктор мед. наук, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, заместитель директора по научной работе;

от Старшиновой Анны Андреевны – доктор мед. наук, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, раздел «Научные сотрудники», ведущий научный сотрудник,

от Шварца Якова Шмульевича – доктор мед. наук, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза, заместитель директора по науке.

Во всех отзывах обозначена научная новизна, актуальность диссертационной работы. Отмечена существенная практическая значимость исследования для развития фтизиатрии, так как результаты диссертационного исследования вносят значимый вклад для проведения максимальной индивидуальной безопасности лечения больных туберкулёзом органов дыхания. Выводы и практические рекомендации соискателя четко аргументированы.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

По данным автореферата, диссертационная работа Ивановой Дианы Александровны соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

В отзыве Кравченко А.Ф. содержится уточнение к дизайну исследования, а именно: «Известно, что при лечении сопутствующих заболеваний частота развития нежелательных реакций (НР) значительно возрастет за счёт увеличения лекарственных взаимодействий. Автору необходимо было выделить, проводилось ли лечение сопутствующих заболеваний (по данным работы, сопутствующие заболевания регистрировались у 83,2% пациентов) и учитывалось ли влияние сопутствующей терапии на частоту развития НР. При этом, многие НР являются прогнозируемыми, поскольку механизмы их взаимодействия известны. Учёт этих факторов риска развития НР позволило бы автору более комплексно подойти к решению вопросов поиску инструментов для усовершенствования профилактики, диагностики и коррекции НР на

противотуберкулёзные препараты у впервые выявленных больных туберкулёзом.

Однако, вышеуказынне уточнения не повлияли на общее благоприяное впечатление и научная новизна диссертационной работы Ивановой Д.А. не вызывает сомнений.

В отзыве Самойловой А.Г. отмечена целесообразность анализа экономической эффективности предложенной соискателем схемы мониторинга нежелательных реакций при проведении противотуберкулёзной терапии.

В отзыве Шварца Я.Ш. имеются пожелания, а именно: «работу в данном направлении необходимо продолжить и, применяя подходы, использованные в настоящей работе, разработать аналогические принципы профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на другие противотуберкулёзные препараты и у больных с другими клиническими вариантами туберкулёза».

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 и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция профилактики, ранней диагностики и купирования нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания за счёт новых методов прогнозирования и научного обоснования медикаментозной профилактики, совершенствования схемы мониторинга и алгоритмов коррекции нежелательных реакций, что позволяет снизить частоту данных реакций и

уменьшить их отрицательные последствия, улучшить переносимость и эффективность лечения больных туберкулёзом;

предложены оригинальные научные суждения о факторах риска наиболее частых и значимых нежелательных реакций (гепатотоксических, аллергических, гастроинтестинальных, гиперурикемии), как определяемых до начала химиотерапии, так и связанных с назначением определённых препаратов в составе схемы лечения;

доказана эффективность оценки риска лекарственного поражения печени с помощью клинических (на основе разработанной шкалы балльной оценки) и фармакогенетических данных, с целью определения показаний к эффективной медикаментозной профилактике и выбора оптимальной стратегии мониторинга. Использование предложенной схемы медикаментозной профилактики позволяет добиться снижения частоты лекарственного поражения печени в группе высокого риска в 2,83 раза (95%ДИ 1,67-4,81); применение схемы лабораторного мониторинга даёт возможность дополнительного выявления на ранней (доклинической) стадии 53,8% случаев лекарственного поражения печени по сравнению со стандартным подходом. Кроме того, доказана необходимость коррекции существующей схемы клинико-лабораторного мониторинга других частых нежелательных реакций с целью их своевременной диагностики у больных туберкулёзом органов дыхания в зависимости от индивидуального риска;

введены новые подходы к оценке тяжести нежелательных реакций у больных туберкулёзом (адаптированный вариант критериев токсичности, применимый при проведении клинических исследований во фтизиатрии), к прогнозированию и управлению риском нежелательных реакций (в частности, введено понятие оценки индивидуального риска нежелательных реакций до начала химиотерапии), определении показаний к отмене противотуберкулёзных препаратов при развитии нежелательной реакции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана необходимость пересмотра подходов к профилактике, мониторингу и коррекции нежелательных реакций при лечении больных туберкулёзом с использованием противотуберкулёзных препаратов основного и резервного ряда. Предложенная методология ведения нежелательных реакций может быть использована при лечении больных туберкулёзом с различным спектром лекарственной устойчивости возбудителя;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных базовых клинических, лабораторных и лучевых методов исследования, а также комплексный статистический анализ, в том числе с включением оригинальной методики разработки шкалы риска;

изложены современные данные о частоте, спектре и тяжести нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания, с выделением четырех наиболее частых и значимых типов реакций - основных мишеней для разработки профилактических, диагностических и лечебных стратегий. Изложены доказательства того, что для каждого из указанных типов реакций существуют две группы независимых факторов риска: связанных с индивидуальными клинико-демографическими характеристиками пациента («факторы пациента») и обусловленных назначением определённого лекарственного препарата (модифицируемые «факторы лечения»). В качестве дополнительного фактора риска лекарственного поражения печени показана роль генетических факторов (генотипа N-ацетилтрансферазы 2, соответствующего «медленному» типу ацетилирования);

раскрыты несоответствия между существующей схемой клинико-лабораторного мониторинга и сроками развития наиболее частых и значимых реакций; показано, что первые две недели противотуберкулёзной химиотерапии являются периодом наибольшего риска лекарственного поражения печени - 40,9% всех случаев (95% ДИ 33,2-50,3%). Раскрыты

также проблемы медикаментозной профилактики аллергических, гастроинтестинальных нежелательных реакций, гиперурикемии, связанные с недостаточной эффективностью препаратов, традиционно назначаемых с превентивной целью, в том числе в группах риска;

изучены взаимосвязи тяжести нежелательных реакций и факта отмены противотуберкулезных препаратов вследствие нежелательной реакции с длительностью интенсивной фазы противотуберкулёзной химиотерапии. Показано, что развитие нежелательной реакции с отменой как минимум одного противотуберкулёзного препарата в составе схемы лечения ассоциируется со значимым удлинением длительности интенсивной фазы и сроков пребывания в стационаре (в среднем на 34,1 дня), что требует тщательной оценки тяжести реакции и показаний к отмене противотуберкулёзных препаратов в соответствии с предложенным подходом;

проведена модернизация схемы клинико-лабораторного мониторинга нежелательных реакций при проведении противотуберкулёзной химиотерапии, а также алгоритмов профилактики и купирования наиболее частой и клинически значимой нежелательной реакции – лекарственного поражения печени; разработан алгоритм ведения гиперурикемии.

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

разработаны и внедрены в клиническую и образовательную практику ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ» шкала балльной оценки индивидуального риска, алгоритм дифференцированной профилактики и мониторинга, алгоритм купирования лекарственного поражения печени при проведении противотуберкулёзной химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания;

определены перспективы использования данных алгоритмов на практике: их внедрение позволило снизить частоту гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом, находящихся на лечении в подразделениях ГБУЗ «МНПЦ

борьбы с туберкулёзом ДЗМ», с 40,6% в 2015 г. до 24,7% в 2017 г. (по данным анализа извещений, поданных в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения);

создана модель эффективного применения знаний о прогнозировании, профилактике, своевременной диагностике и купировании нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания;

представлены методические рекомендации по лечению и профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулёзом, персонализированному подходу в лечении больных туберкулёзом на основе результатов фармакогенетического тестирования; результаты исследования использованы при составлении национальных клинических рекомендаций по фтизиатрии (2015 г.).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость исследований в различных условиях; проведено достаточное количество наблюдений;

теория согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации и смежным отраслям науки, и построена на проверяемых данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе клинической практики лечения больных туберкулёзом органов дыхания, значения возникающих при этом нежелательных реакций, а также обобщения мирового опыта профилактики, диагностики и коррекции лекарственных осложнений противотуберкулёзной химиотерапии;

использованы литературные данные по частоте, спектру, патогенезу, методам профилактики, раннего выявления и устранения нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты; результаты, полученные в ходе настоящего исследования, сопоставлены с публикациями результатов

клинических исследований и метаанализов, авторитетными отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению больных туберкулёзом органов дыхания в части ведения нежелательных реакций;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные по прогнозированию, профилактике, мониторингу и купированию наиболее частых и клинически значимых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания.

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации при выполнении трёх основных разделов исследования, с обоснованием критериев включения и невключения пациентов, последующим применением одномерного и многомерного статистического анализа, адекватного целям и задачам каждого из разделов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи и создании протокола исследования, создании и ведении баз данных, сборе и анализе материала по всем направлениям исследования, личном участии в ведении пациентов с нежелательными реакциями, включая лекарственное поражение печени; в проведении статистического анализа данных, интерпретации и разработке практического применения полученных результатов в виде рекомендаций по выделению групп риска, алгоритмов медикаментозной профилактики, мониторинга и коррекции нежелательных реакций, подготовке публикаций и текста диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертационное исследование Ивановой Д.А. на тему: «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по предупреждению, своевременному выявлению и купированию нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания посредством использования, разработанного соискателем, комплекса новых методик и алгоритмов прогнозирования, профилактики, мониторинга и коррекции нежелательных реакций, имеющая важное значение для развития медицинской науки, и фтизиатрии в частности.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической фтизиатрии 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 доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

На заседании 26 июня 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Ивановой Диане Александровне учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23 против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета Д 001.052.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор мед. наук, профессор
Эргешов Атаджан Эргешович

Учёный секретарь диссертационного совета Д 001.052.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор мед. наук
Юхименко Наталья Валентиновна

26.06.2018 г.