Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01.

на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 09.09.2016г.

Защита диссертации Гридневой Г.И.

«Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология

Москва – 2016 г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д.001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» по защите диссертации Гридневой Галины Игоревны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 09.09.2016г., протокол № 27

Заместитель председателя диссертационного совета

д.м.н., профессор Ш. Эрдес

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н. И.С. Дыдыкина

*Эрдес Ш.:* Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 18, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 17 человек.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ФИО | Научная степень | Шифр специальности |
| 1 | Эрдес Ш., заместитель председателя | д.м.н. | 14.01.22 |
| 2 | Дыдыкина И. С., ученый секретарь | к.м.н. | 14.01.22 |
| 3 | Алекберова З.С. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 4 | Александрова Е.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 5 | Ананьева Л.П. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 6 | Амирджанова В.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 7 | Балабанова Р.М. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 8 | Галушко Е.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 9 | Гордеев А.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 10 | Денисов Л.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 11 | Жиляев Е.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 12 | Каратеев Д.Е. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 13 | Кузьмина Н.Н | д.м.н. | 14.01.22 |
| 14 | Муравьев Ю.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 15 | Попкова Т.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 16 | Сигидин Я.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 17 | Соловьев С.К. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 18 | Чичасова Н.В. | д.м.н. | 14.01.22 |

В повестке дня совета защита диссертации Гридневой Г.И. на тему «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Диссертация выполнена в лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Диссертация принята к защите 14.06.2016, протокол № 21.

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор Муравьев Юрий Владимирович, заведующий лабораторией по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты: Бабаева Аида Руфатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации;

Никитина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»;

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего професстонального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение подписано Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова лечебного факультета)

Слово для оглашения документов соискателя, предоставляется ученому секретарю диссертационного совета к.м.н. Дыдыкиной И.С.

*И.С. Дыдыкина* (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):

Соискатель Гриднева Галина Игоревна, 1983 года рождения. В 2006 окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова, факультет подготовки научных и научно-педагогических кадров, получила диплом с отличием, была направлена на обучение в ординатуру на базе Факультетской терапевтической клиники Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, которую окончила в 2011году. В 2015 году окончила обучение в аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). Работает младшим научным сотрудником в лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно- исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Тема кандидатской диссертации была утверждена 20 декабря 2011 г. Работа одобрена этическим комитетом. В период подготовки диссертации сданы кандидатские экзамены, опубликовано 5 статей, 4 из них в журналах, рекомендованных ВАК, и ряд тезисов, все это представлено в автореферате. Полный текст диссертации Гридневой Г.И. был размещен на сайте нашего института 1 июня 2016 года. Заявление от соискателя о представлении диссертации к защите и документы были приняты 06.06.2016. Заключение членов экспертной комиссии диссертационного совета о соответствии диссертации заявленной специальности 14.01.22 – «ревматология», искомой степени кандидата медицинских наук и полноте изложения материалов диссертации в автореферате и опубликованных работах, а также оценке авторского вклада подготовлено членами диссертационного совета д.м.н. Денисовым Л.Н, д.м.н. Каратеевым Д. Е. и д.м.н., профессором Сигидиным Я.А. После проведения экспертизы, диссертация была принята к защите на заседании диссертационного совета 14.06.2016 (протокол № 21). Официальными оппонентами назначены доктор медицинских наук, профессор Бабаева Аида Руфатовна и доктор медицинских наук Никитина Наталья Михайловна, в качестве ведущей организации - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кандидатуры оппонентов и ведущей организации соответствуют требованиям ВАК, выбор подтвержден достаточным количеством публикаций по теме диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации было получено, подтверждено документами. Защита была назначена на 9 сентября 2016 года, дано разрешение на распечатывание и рассылку автореферата. На официальном сайте ВАК Министерства образования и науки РФ и официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.ru.) 15.06.2016г. сделаны соответствующие объявления, размещен текст автореферата, отзыв научного руководителя. Рассылка автореферата осуществлена 24 июня 2016 г. по списку, рекомендованному ВАК и дополненному диссертационным советом; в период с 27 по 30 июня 2016 г. все члены диссертационного совета получили автореферат. В материалах личного дела имеется акт о проверке первичной документации, отзыв научного руководителя, удостоверение о сдаче экзаменов кандидатского минимума по английскому языку, истории и философии науки, ревматологии, все экзамены сданы на «отлично». Также имеется заключение об оригинальности из экспертно-аналитического центра Российской академии наук, - оригинальность составляет 95,77 %, копии публикаций, справка о внедрении результатов диссертации в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Материалы личного дела и документы предварительной экспертизы диссертации соответствуют требованиям Положения ВАК. Таким образом, на основании всех перечисленных документов, публикаций, сданных кандидатских экзаменов соискатель может представлять свой доклад на нашем совете.

*Ш. Эрдес:* Пожалуйста, Вам слово, Галина Игоревна. (Гриднева Г.И. излагает основные положения диссертации)

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Пожалуйста, коллеги, какие вопросы есть к диссертанту? Пожалуйста, Лидия Петровна.

*Л.П. Ананьева:* Галина Игоревна, скажите, пожалуйста, оценивая безопасность данного препарата, наблюдали ли какие-то побочные действия со стороны респираторного тракта?

*Г.И. Гриднева:* Уважаемая Лидия Петровна! Нами были зафиксированы заболевания, которые можно отнести к ОРВИ и бронхитам. Было выявлено 4 случая пневмонии, но анализ связи с метотрексатом по шкале C. Naranjo не позволял говорить о том, что эта нежелательная реакция является следствием приема метотрексата. Во всех указанных случаях имели место какие-то факторы, которые позволяли сделать отрицательное заключение принадлежности метотрексата.

*Л.П. Ананьева:* То есть пневмонита не выявляли.

*Г.И. Гриднева:* Нет, ни одного случая пневмонита.

*Ш. Эрдес:* Хорошо. Диана Сергеевна, пожалуйста.

*Д.С. Новикова:* Уважаемая Галина Игоревна! При анализе нежелательных явлений проводили ли Вы анализ частоты приема других препаратов, которые были назначены, например, при повышении печеночных трансаминаз при одновременном применении гепатотоксических препаратов, статинов? Было ли такое?

*Г.И. Гриднева:* Уважаемая Диана Сергеевна! При оценке каждого нежелательного явления, неблагоприятного события и формирования заключения о том, является ли оно собственно нежелательной реакцией, то есть развилось в результате действия метотрексата или возникло вследствие других причин, учитывался прием любых других препаратов, которые могли способствовать развитию аналогичной реакции. Если был зафиксирован одновременный прием тех же самых НПВП или других гепатотоксических препаратов, тогда соответственно по шкале C. Naranjo ситуация получала минусовой балл.

*Ш. Эрдес:* Пожалуйста, Земфира Садуллаевна.

*З.С. Алекберова:* Меня заинтересовал вопрос, касающийся индекса массы тела. У Вас в одном выводе написано, что высокий индекс массы тела ухудшал эффект метотрексата, а в следующем выводе, что нежелательные реакции не были связаны с индексом массы тела. Какая вообще частота была высокого индекса массы тела? Сколько таких больных?

*Г.И. Гриднева:* Уважаемая Земфира Садуллаевна! Спасибо за вопрос. Больных по индексу массы тела мы подразделяли на 2 группы: больные с индексом массы тела большим или меньшим 25 кг/м2 и проводили сравнительный анализ. Также мы проводили анализ в 3 группах: больные с ожирением, с нормальным индексом массы тела и с повышенным индексом массы тела. По результатам анализа выявлены статистически значимые различия в достижении клинического эффекта между группами больных, имеющих крайние значения: больные с ожирением (индекс массы тела более 30) и больные с нормальным индексом массы тела.

*З.С. Алекберова:* Переформулирую. Препарат вводился в область живота, где много жира. Эффект снижался поэтому или по другой причине? Есть ли логическое объяснение снижению эффекта у больных с ожирением?

*Ш. Эрдес:* Причину снижения эффекта объясните.

*Г.И. Гриднева:* Ожирение и повышенный индекс массы тела считаются фактором риска недостижения цели терапии у больных, принимающих метотрексат. Это доказанный факт. И предположительно он связан с механизмом провоспалительного действия адипоцитов. Это выражено больше у больных с ожирением.

*Ш. Эрдес:* Спасибо. Пожалуйста, Сергей Константинович.

*С.К. Соловьев:* Метотрексат цитостатик. И при повышении дозы любого цитостатика мы обычно наблюдаем увеличение и тяжесть побочных явлений, осложнений, нежелательных реакций. У Вас получается наоборот. Как Вы это можете объяснить?

*Г.И. Гриднева:* Уважаемый Сергей Константинович! Спасибо за вопрос. Действительно, как это было показано на слайде, при получении высоких доз метотрексата создается впечатление, что количество нежелательных реакций было меньше. Стоит отметить, что высоких доз достигали те больные, которые хорошо переносили, более низкие дозы. Поэтому если взять наблюдения больных, которые получали высокие дозы и тех больных, которые остановились на 15-20 мг, то и получится, что в группе с меньшей дозой будет больше нежелательных реакций.

*С.К. Соловьев:* Понятно.

*Ш. Эрдес:* Спасибо. Вера Николаевна, пожалуйста.

*В.Н. Амирджанова:* Скажите, пожалуйста, насколько сложно рассчитывать дозу метотрексата в зависимости от индекса массы тела? Вот эту замечательную таблицу, которую Вы вначале показали, где она опубликована? Есть ли она в Интернете? Насколько это практическому врачу доступно, и можно ли ее использовать для дальнейшей работы? Потому что все Ваши остальные выводы говорят о том, что доза должна быть рассчитана, а нижняя граница составляет 12,5 мг/м2 тела. Где это опубликовано? Это в свободном доступе, как я понимаю, это не Ваша разработка?

*Г.И. Гриднева:* Это наша разработка, и она размещена в сети Интернет, есть в свободном доступе.

*В.Н. Амирджанова:* То есть, это просто, и любой практический врач может воспользоваться формулой?

*Г.И. Гриднева:* Конечно.

*Ш. Эрдес:* Еще есть у кого-нибудь вопросы? Хорошо, спасибо большое. Достаточно, наверно. Сейчас небольшой технический перерыв, в ходе которого будут розданы членам диссертационного совета проекты заключения.

Всё, спасибо. Теперь слово предоставляется научному руководителю. Юрий Владимирович, можете сказать что-нибудь хорошее об аспиранте?

*Ю.В. Муравьев:* характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

*Ш. Эрдес:* Спасибо.

Пожалуйста, Ирина Степановна.

*И.С. Дыдыкина:* Коллеги! В соответствии с требованиями позвольте представить заключение по первичной экспертизе диссертационного исследования, которое было проведено на заседании ученого совета нашего института (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Эта работа всесторонне обсуждена, на этом этапе обсуждения было много предложений и замечаний. В качестве рецензента выступала д.м.н., проф. Римма Михайловна Балабанова, которая наряду с высокой оценкой, проведенного исследования, сделала критические замечания. Вторым рецензентом выступала кандидат медицинских наук Федоренко Евгения Владимировна. Соискатель поработала над текстом диссертации, учла замечания. Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России подготовила отзыв. Отзыв положительный, подписан Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова. В отзыве подчеркивается не только научная, но и практическая значимость данного исследования. В заключении говорится, что и работа, и соискатель отвечают тем требованиям, которые предъявляются к работам на соискание степени кандидата медицинских наук. (отзыв прилагается).

На автореферат диссертации поступило несколько положительных отзывов: от Раскиной Татьяны Алексеевны, профессора ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; Меньшиковой Ирины Вадимовны, профессора кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Эльвиры Николаевны Оттевой, профессора кафедры внутренних болезней КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»; Натальи Геннадьевны Клюквиной, профессора кафедры ревматологии ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». Замечаний в отзывах нет, подчеркивается научная и практическая значимость исследования, говорится о большом личном вкладе соискателя в выполнении работы. И делается заключение о том, что соискатель соответствует искомой степени кандидата медицинских наук.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Пожалуйста, сейчас слово оппонентам. Аида Руфатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, пожалуйста.

*А.Р. Бабаева:* зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). «У меня нет принципиальных замечаний по данной работе. Однако, возникли некоторые вопросы, ответы на которые, как мне кажется, в какой-то мере, могут, способствовать более широкому внедрению положений, которые разработаны соискателем. Поэтому первый вопрос: могут ли полученные Вами результаты быть экстраполированы на другие формы введения метотрексата, в том числе, например, на внутримышечную? Ведь мы понимаем, что в основном, в данной работе речь идет о методжекте, его подкожном введении. Нужно ли применять предложенную Вами методику расчета целевой дозы при использовании других лекарственных форм метотрексата, а также при использовании других синтетических болезнь-модифицирующих средств? И наконец, зависел ли ответ на терапию от вида биологического агента в группе пациентов, получавших комбинацию метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов? Заданные вопросы носят уточняющий характер. Они не умаляют научно-практической значимости полученных автором результатов и только лишь говорят, о перспективности дальнейших исследований в данном направлении. Таким образом, диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны решает актуальную научную задачу повышения качества лечения ревматоидного артрита с применением подкожной формы метотрексата, что имеет важное научно-практическое значение для ревматологии. С учетом актуальности, научной новизны и практической значимости полученных результатов, их обоснованности и достоверности можно сделать заключение, что диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны является завершенной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную задачу современной ревматологии. Диссертация полностью соответствует п. 9 требований, предъявляемых к кандидатским диссертациям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а соискатель, Гриднева Галина Игоревна, достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности «ревматология». Благодарю за внимание.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое, Аида Руфатовна. Пожалуйста, Галина Игоревна, ответьте на вопросы.

*Г.И. Гриднева:* Глубокоуважаемая Аида Руфатовна! Благодарю Вас за труд, который Вы проделали при анализе работы. Спасибо Вам огромное! Что касается вопросов, которые Вы предлагаете обсудить, то могу сказать следующее: установлено, что фармакокинетика метотрексата при парентеральном применении, а именно при подкожном и внутримышечном введении, практически идентична. Поэтому полученные результаты могут быть успешно экстраполированы на внутримышечную форму.

Крупные исследования по анализу этого метода расчета на метр квадратный поверхности тела были проведены именно на пероральной форме. Профессор Кузьмина Нина Николаевна и профессор Фёрст из Соединенных Штатов Америки еще в 1990-1994 гг. провели эти исследования. Поэтому на вопрос о пероральной форме метотрексата можно ответить утвердительно. Насчет других синтетических базисных противовоспалительных препаратов однозначно ответить нельзя. Мы такого исследования не проводили, это не входило в задачи данной работы, однако идея персонифицированного назначения синтетических базисных препаратов представляется весьма заманчивой.

По поводу комбинации ГИБП и метотрексата должна сказать следующее, в задачи диссертационной работы не входила оценка лечебного эффекта при комбинированной терапии метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом. Следует отметить, что, больные, включенные в наше исследование, в основном применяли адалимумаб, поэтому статистический анализ в принципе был бы невозможен.

*А.Р. Бабаева:* Спасибо. Я удовлетворена.

*Ш. Эрдес:* Хорошо. Спасибо большое. Слово предоставляется Никитиной Наталье Михайловне, доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»;

*Н.М. Никитина:* зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний по работе не возникло. Но в процессе рецензирования работы возникло несколько, так называемых, уточняющих вопросов, это больше, наверно, в плане поддержания дискуссии. И поскольку Галина Игоревна так хорошо отвечает на вопросы, я думаю, что ей не составит труда объяснить тот факт, что у больных, которые не получали глюкокортикоиды, чаще возникала потребность в назначении генно-инженерных биологических препаратов. Чем Вы это объясняете?

В ходе доклада были озвучены показания к временной и полной отмене подкожного метотрексата. Хотелось бы уточнить, какова была Ваша тактика в отношение пациентов после купирования нежелательных реакций? Какие Вы использовали дозы метотрексата и фолиевой кислоты?

И связанный с этим следующий вопрос: изменялась ли еженедельная доза фолиевой кислоты при назначении максимальных доз метотрексата?

В заключении, следует отметить, что диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» представляет собой самостоятельный законченный научно-квалификационный труд. Работа выполнена на высоком методическом уровне, под руководством доктора медицинских наук, профессора Юрия Владимировича Муравьева. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе проведенного исследования. По актуальности темы, объему и дизайну проведенных исследований, новизне и практической значимости результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Галины Игоревны Гридневой полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

*Ш. Эрдес:* Спасибо, Наталья Михайловна. Пожалуйста, Галина Игоревна, ответьте на вопросы.

*Г.И. Гриднева:* Глубокоуважаемая Наталья Михайловна! Спасибо большое Вам за работу над диссертацией, за Вашу оценку, за Вашу поддержку. Отвечая на вопросы, можно отметить следующее, при одновременном назначении метотрексата и глюкокортикоидов «идет» одновременное воздействие на воспалительный процесс. Поэтому больные, получавшие глюкокортикоиды, реже нуждались в назначении генно-инженерных биологических препаратов.

Что касается полной и временной отмены метотрексата, то заранее предсказать полной или временной будет отмена, не представлялось возможным. Мы считали возможным возобновить терапию после нормализации клинических и лабораторных параметров (после купирования тошноты, после нормализации уровня печеночных ферментов, после купирования диареи и т.д.). Таким образом, если это происходило в течение 3 недель после отмены метотрексата, то мы считали перерыв в лечении временной отменой. Если это происходило более чем 3 недели, то отмена препарата считалась полной.

Доза фолиевой кислоты не изменялась при возникновении нежелательных реакций. У нас есть четыре наблюдения, когда доза фолиевой кислоты повышалась при возникновении тошноты: во всех случаях была назначена фолиевая кислота не в стандартной дозе 5 мг через сутки после введения метотрексата, а в дозе 5 мг ежедневно, кроме дня введения метотрексата. Из этих четверых больных у троих признаки тошноты уменьшились, у одного даже она полностью купировалась, и лечение метотрексатом было продолжено в прежней достаточно высокой дозе. У одной больной, несмотря на повышение дозы фолиевой кислоты, тошнота не была купирована. Но при этом у нее был отмечен недостаточный эффект монотерапии монотрексатом, и в конечном итоге, мы присоединили генно-инженерный биологический препарат.

*Н.М. Никитина:* Спасибо.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Пожалуйста, дорогие коллеги, кто бы хотел принять участие в дискуссии? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич.

*Д.Е. Каратеев:* Я хотел бы поддержать эту работу. И я вижу здесь целых 2 аспекта. Первый аспект это сама работа, ее результаты. Дело в том, что практическая значимость этой работы, несомненно, связана с персонификацией терапии. А сейчас у нас как раз и появляется возможность использовать эту работу, поскольку зарегистрированы лекарственные формы, которые можно точно дозировать 12,5, 17,5 и 2,5 мг. Я думаю, что это как раз и приведет к лучшей эффективности и безопасности лечения. А второй аспект это сам диссертант. Я считаю, что Галина Игоревна в этом плане один из наших молодых ученых, которые наиболее достойны получения степени кандидата медицинских наук. Она чрезвычайно работоспособна, очень хороший доктор, и при анализе материалов в процессе выполнения работы показала свои способности как исследователь. И я думаю, что она продолжит свою работу на этом поприще. Это будет полезно для всех.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Еще кто-нибудь хотел бы выступить? Пожалуйста, Римма Михайловна.

*Р.М. Балабанова:* Я была рецензентом этой работы. Ирина Степановна уже сказала, что были высказаны критические замечания во время рецензирования работы. Мне понравилось, что Галина Игоревна учла все замечания, которые были сделаны. Проделана очень большая работа, все встало на свои места, а сама цель работы и задачи, которые выполнены в результате этой работы, имеют большое значение для практической ревматологии. Эта работа позволит нам оптимизировать назначение такого, важного препарата для больных ревматоидным артритом, как метотрексат. Хочется отметить личные качества соискательницы, ее знание больных, включенных в работу и ее интеллектуальные возможности. Я работу полностью одобряю.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое, Римма Михайловна. Еще кто-нибудь хотел бы высказаться? Пожалуйста, Нина Николаевна.

*Н.Н. Кузьмина:* Дорогие коллеги! Я бы хотела разделить точку зрения официальных оппонентов и бесспорно положительно оценить эту диссертационную работу. Я педиатр, но мы знакомы с метотрексатом более 45 лет. За 25 лет совместной работы с американскими коллегами – было выполнено несколько исследований по оценке терапевтической эффективности этого разных доз метотрексата в сравнении с ауранофином и Д-пеницилламином. Метотрексат выдержал испытание временем. Да, много вопросов остается. В этой диссертации диссертант очень много новых вопросов поставила, и их решила. И поэтому, я считаю, по актуальности, научной новизне, нестандартности постановки этих вопросов, по результатам, по внедрению эта диссертация, бесспорно, заслуживает высокой оценки, а сама диссертант заслуживает присуждения искомой степени.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое, Нина Николаевна. Еще кто-нибудь хотел бы выступить? Достаточно? Хорошо. Пожалуйста, Галина Игоревна, Вам слово буквально в дискуссионном плане, если бы Вы хотели еще что-то добавить.

Соискателю предоставляется заключительное слово (для ответа на вопросы, возникшие в ходе обсуждения).

*Г.И. Гриднева:* Глубокоуважаемые коллеги! Мне хотелось бы кратко очертить круг перспектив, которые открываются после проделанной работы, после изучения проблемы индивидуального дозирования метотрексата. Есть зарубежные, к сожалению, отечественных работ нет, по точному прогнозированию эффекта метотрексата. Речь идет об определении концентрации полиглютаматов метотрексата в эритроцитах. В ряде стран эта методика уже является рутинной, позволяет контролировать лечение и предсказывать лечебный эффект. Методика есть, оборудование в России, в Москве есть и перспективы для дальнейшей работы огромные.

*Г.И. Гриднева* благодарит научного руководителя, рецензентов, оппонентов, членов диссертационного совета.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Дорогие коллеги! Теперь переходим к выбору счетной комиссии. Мы предлагаем избрать счетную комиссию в составе д.м.н. Амирджановой В.Н., д.м.н. Жиляева Е.В. и Попковой Т.В. Если нет других кандидатур, прошу проголосовать. Все «за», «против» и воздержавшихся нет. Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Амирджановой Вере Николаевне.

*В.Н. Амирджанова:* Дорогие коллеги! Состав избранной комиссии: Попкова Т.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Гридневой Галине Игоревне. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. В состав диссертационного совета дополнительно с правом решающего голоса не было введено никого. Присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе докторов медицинских наук по профилю рассматриваемой диссертации 17 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Было роздано 18 бюллетеней. Осталось не роздано 3 бюллетеня. Оказалось в урне 18 бюллетеней.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Гридневой Галине Игоревне: ЗА – 18, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет. Подписано председателем счетной комиссии и членами счетной комиссии.

*Ш Эрдес:* Спасибо. Пожалуйста, члены диссертационного совета, надо проголосовать. Кто за принятие этого протокола? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Принято единогласно. Спасибо большое.

Нам необходимо принять проект заключения диссертации. Кто бы хотел что-то изменить, добавить? Есть какие-либо замечания? Принципиальных замечаний нет. Необходимо проголосовать: Кто За? ПРОТИВ? Воздержались?

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 18 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- доказано, что оптимизация применения метотрексата (МТ) в российской когорте больных, не нуждающихся в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяет достичь в течение 12 месяцев ремиссии или низкой активности у 68 % больных активным ревматоидным артритом (РА);

- показано, что для определения лечебной тактики целесообразно использовать метод расчетного дозирования, ориентируясь на целевой диапазон значений еженедельной дозы метотрексата в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) — 12,5–15 мг/м2

- продемонстрировано, что достижение ремиссии, особенно на ранних этапах лечения, более часто наблюдается у больных с нормальным значением индекса массы тела, что подтверждается динамикой композитных индексов; больные с нормальным индексом массы тела реже нуждаются в назначении ГИБП и чаще демонстрируют хороший эффект терапии;

- установлено, что благоприятным фактором с точки зрения прогноза эффективности терапии является сочетание небольшой длительности заболевания на момент начала лечения и возраста больных менее 60 лет;

- выявлено, что наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) при монотерапии ПК МТ являются повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатамнотрансферазы (АСТ), тошнота и постдозовые реакции, причем частота и тяжесть нежелательных реакций не зависит от длительности заболевания или величины индекса массы тела.

- подтверждено, что назначение ПК МТ в высоких дозах (25–30 мг в неделю), а также присоединение к терапии ГИБП не приводит к повышению количества и тяжести НР.

- показано, что назначение ПК МТ в сочетании с низкими дозами пероральных ГК статистически значимо уменьшает потребность назначении в ГИБП.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- показана целесообразность применения метотрексата в дозах, рассчитанных на 1 м2 поверхности тела

- получены данные о зависимости лечебного действия метотрексата в форме раствора для подкожного введения от индекса массы тела больного и дозы препарата;

- подтверждено отсутствие влияния длительности РА, величины индекса массы тела и дозы препарата на частоту и тяжесть развития нежелательных реакций

- определена величина оптимального с точки зрения эффективности и безопасности диапазона расчетной еженедельной дозы, которая составляет 12,5–15 мг/м2 в неделю;

- изложен и подробно проанализирован спектр нежелательных реакций, развившихся на фоне монотерапии ПК МТ.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, современные международные диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

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

- разработаны и внедрены в практику клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» методы расчетного дозирования метотрексата, оценка степени тяжести неблагоприятных событий, оценка (в баллах) причинно-следственной связи неблагоприятного события с лекарственным препаратом, единая форма для регистрации неблагоприятных событий;

- определены перспективы применения метода расчетного дозирования ПК МТ у больных РА, что позволит сделать терапию этим базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) более персонифицированной;

- разработаны практические рекомендации, дающие представление о методике расчетного дозирования ПК МТ, а также о лечебной тактике при возникновении нежелательных реакций на фоне терапии ПК МТ;

- предложен план дальнейших исследований по изучению особенностей индивидуального ответа больных РА на лечение метотрексатом.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования; статистическая обработка полученных результатов корректная; научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

- идея базируется на результатах собственного исследования и обобщении передового опыта по изучению терапии метотрексатом больных РА;

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- использованы современные методики сбора (электронная тематическая карта больного) и обработки результатов исследования с применением программы Statistica 10. Использован спектр современных инструментальных методов диагностики.

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» - (тема: № 334 «Ранний артрит: клинико-диагностические особенности, исходы, принципы активной терапии», номер гос. рег.: 0120.081.06.10 УДК 616.72-002.77-07-08; тема: № 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», номер гос. рег.: 0120.145.46.66.УДК 616.72-002.77-07-08)

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: формировании цели и задач исследования, в получении исходных данных. Разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого больного. В соответствии с поставленными задачами проведен отбор больных ревматоидным артритом с длительностью болезни не более 3 лет, не получавших ранее метотрексат в форме раствора для подкожного введения. Создана и заполнена электронная база для хранения и использования данных, самостоятельно проведена статистическая обработка материала. Полученные данные обобщены, проанализированы, обсуждены, сопоставлены с результатами других научных исследований и представлены в публикациях. На основании результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, которые внедрены в практику. Соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи. Выводы отражают решение задач. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материла, проведением тщательного клинического и статистического анализа результатов. Работа открывает перспективы для решения вопросов персонифицированной терапии метотрексатом больных РА.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: 5 статей, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационного исследования и 5 тезисов, из них 2 в материалах российских конференций.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» представляет собой научно ­ квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства от 21 апреля 2016г № 335 и принял решение присудить Гридневой Галине Игоревне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук (по специальности 14.01.22 - ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,

д.м.н., профессор Эрдес Шандор

Ученый секретарь диссертационного совета,

к.м.н. Дыдыкина Ирина Степановна

09.09.2016