

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01
на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 09 сентября 2016 г., № 27

О присуждении Гридневой Галине Игоревне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» по специальности 14.01.22 –«Ревматология» принята к защите 14.06.2016 г., протокол № 21, диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Гриднева Галина Игоревна, 1983 года рождения, в 2006 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую медицинскую академию имени И. М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, по специальности «лечебное дело», диплом с отличием.

В 2014 г. окончила обучение в очной академической аспирантуре, освоила программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки ревматология при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Работает младшим научным сотрудником в лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Диссертация выполнена в лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

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» Минздрава Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии имени академика.

А.И. Нестерова лечебного факультета указала, что диссертация Грідневой Галины Игоревны «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие медицины. Впервые в России проведено исследование эффективности и безопасности метотрексата в форме раствора для подкожного введения больным ревматоидным артритом. В проспективное наблюдение включено 106 человек, длительность наблюдения составила 12 месяцев. Установлено, что эффективность изучаемой терапии в дозе, рассчитанной на площадь поверхности тела в интервале 10-15 мг/м², статистически значимо не отличается от обычной практики применения препарата и обладает хорошими характеристиками безопасности. Применение высоких доз метотрексата (25-30 мг/нед) в форме раствора для подкожного введения не приводит к увеличению количества или тяжести нежелательных реакций. По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление правительства РФ от 24.09.2013г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - Ревматология.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации: в том числе 5 статей, из них 4 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций результатов диссертационного исследования и 5 тезисов в материалах российских и международных конференций. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ю.В. Муравьев, Г.И. Гриднева, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. // Научно-практическая ревматология. 2015. — Т. 53. — № 4. — С. 371–374.

2. Ю.В. Муравьев, Г.И. Гриднева, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.А. Олюнин, Е.Н. Александрова, Л.Н. Кашникова, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов. Оценка влияния метотрексата на острофазовый ответ при ревматоидном артрите в результате 12-недельного лечения. // Клиническая медицина. 2014. — № 3. — С. 59–63.

3. Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, Г.И. Гриднева, М.А. Канонирова, Ю.В. Муравьев и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. // Научно-практическая ревматология. 2014. — Т. 52. — С. 607–614.

На автореферат диссертации поступило 5 положительных отзывов от:

Клюквиной Наталии Геннадиевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Коршунова Николая Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Института последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Ярославский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края;

Раскиной Татьяны Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Меньшиковой Ирины Вадимовны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых автором диссертационного исследования, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

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 аспартатаминотрансферазы (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 м^2 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 $\text{мг}/\text{м}^2$ 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 материала, проведением тщательного клинического и статистического анализа результатов. Работа открывает перспективы для решения вопросов персонализированной 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, 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



Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

 Эрдес Шандор

 Дыдыкина Ирина Степановна

12.09.2016