ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/158-2021

решение диссертационного совета от 15 декабря 2021 года № 25

О присуждении Пахлавоновой Азизе Дамировне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания» в виде рукописи по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия принята к защите 20 октября 2021г., протокол №23/2, диссертационным советом ДСУ 208.001.06 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0464/Р от 28.05.2020г.).

Пахлавонова Азиза Дамировна, 1991 года рождения, в 2015 году окончила ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году окончила очную аспирантуру на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Пахлавонова Азиза Дамировна работает в должности младшего научного сотрудника детско-подросткового отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России с 2018 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания» в виде рукописи по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия выполнена на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук Клевно Надежда Ивановна, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГ АОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующая кафедрой; главный фтизиатр Южного федерального округа

Плеханова Мария Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», заместитель главного врача по научно-клинической работе – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук Шварцем Яковом Шмульевичем, заместителем директора по научной работе указала, что диссертационная работа Пахлавоновой Азизы Дамировны «Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по оптимизации лечения детей и подростков больных туберкулезом путем применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг+ пиразинамид 375 мг+ рифампицин 150 мг). По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости диссертация соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора заведующей кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Зоркальцевой Елены Юльевны; кандидата медицинских наук, заведующей консультативно-диагностической поликлиникой ГБУЗ Свердловской области «Противо-туберкулезный диспансер»; главного внештатного детского специалиста фтизиатра Минздрава России по Уральскому Федеральному округу; главного внештатного специалиста детского фтизиатра Минздрава Свердловской области – Камаевой Натальи Геннадьевны; доктора медицинских наук, главного внештатного специалиста детского фтизиатра Министерства здравоохранения Самарской области и Приволжского федерального округа, доцента кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова» – Барышниковой Лады Анатольевны; доктора медицинских наук, заместителя главного внештатного специалиста фтизиатра (детская сеть) Департамента здравоохранения города Москвы; заместителя заведующего филиалом по медицинской части (по амбулаторно-поликлинической работе) ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» – Севостьяновой Татьяны Александровны.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,0 печатных листа, все включены в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России и Перечень рецензируемых изданий Университета, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Клевно Н. И. , Аксенова В. А., **Пахлавонова А. Д.** , Казаков А. В. Комбинированные противотуберкулезные препараты как мировая тенденция химиотерапии больных туберкулезом детей // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – № 4. – С. 74–79. **(ВАК)**

2. Казаков А. В. , Можокина Г. Н. , Клевно Н. И. , **Пахлавонова А. Д.,** П.В. Сенчихин, Х.Б. Дадашева. Частота гепатотоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с генетическим полиморфизмом геном-ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков // Туберкулез и болезни легких.– 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 72–73. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-72-73. **(Scopus)**

3. **Пахлавонова А. Д.,** Казаков А. В. , Аксенова В. А. , Клевно Н.И., Попов С.А., Хотченков В.П., Ружицкий А.О., Сабгайда Т.П. Особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида, входящих в состав комбинированного препарата для лечения детей с туберкулезом органов дыхания // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 119. DOI: 10.17513/spno.30258. **(ВАК)**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана схема лечения детей больных туберкулезом органов дыхания с установленной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя (первый и третий режимы химиотерапии) с включением противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом. Комбинированный препарат представлен детскими дозировками, хорошо растворяется в воде (диспергируемая форма препарата).

Доказана хорошая переносимость (клиническая безопасность) комбинированного препарата в сочетании с этамбутолом: отмечено уменьшение частоты развития нежелательных гепатотоксических реакций в 1,7 раза у пациентов, лечившихся с применением комбинированного препарата, в сравнении с пациентами, получавших лечение монопрепаратами.

Установлено, что применение трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в схеме химиотерапии не менее эффективно, чем при лечении монопрепаратами: положительная клинико-рентгенологическая динамика к концу фазы интенсивной терапии достигнута в 46,6% и 39,7% случаев соответственно ($p>0,05$).

Доказано, что биодоступность рифампицина в составе противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) не уступает биодоступности рифампицина при приеме внутрь в свободной форме: концентрация препарата через 2 часа составила $13,11 \pm 10,626$ μg/ml и $12,82 \pm 9,85$ μg/ml соответственно ($p>0,05$).

Показано, что применение комбинированного препарата в схеме лечения уменьшает количество таблеток на один прием, предупреждает неточность дозирования препаратов, диспергируемая форма удобна для

применения у детей раннего возраста, что в конечном итоге повышает приверженность лечению.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что

показана целесообразность включения в режимы химиотерапии детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью возбудителя к препаратам первого ряда, комбинированный трехкомпонентный противотуберкулезный препарат (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг).

Доказана клиническая безопасность (переносимость) комбинированного трехкомпонентного противотуберкулезного препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом в лечении детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Гепатотоксические нежелательные реакции возникали у 13% детей, получающих комбинированный препарат 9,5% и у 16,4%- монопрепараты ($p>0,05$). При этом лечение с включением в схему комбинированного препарата не уступает по своей эффективности схеме химиотерапии, включающей монопрепараты – эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 95,2 %, (95 % ДИ 72,7-95,8);

Впервые изученная фармакокинетика рифампицина в составе комбинированного трехкомпонентного противотуберкулезного препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сравнении с рифампицином в свободной форме, показала, что биодоступность препарата в комбинированной форме не уступает его биодоступности при приеме в виде монопрепарата. Средняя концентрация рифампицина в крови детей через 2 ч составила: 13,11 ± 10,626 μg/ml и 12,82 ± 9,85 μg/ml соответственно ($p>0,05$).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

доказаны преимущества противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг +

пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), в сравнении с приемом монопрепаратов, которые заключаются в том, что препарат легко растворяется в воде, раствор не обладает неприятными вкусовыми качествами; уменьшает количество таблеток на прием.

Результаты исследования вошли в клинические рекомендации «Туберкулез у детей», размещенных на сайте Минздрава России.

Материалы диссертационного исследования внедрены в клиническую практику детского туберкулезного отделения ФГБУ "Национальный Медицинский Исследовательский Центр Фтизиопульмонологии и Инфекционных Заболеваний" Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины фтизиатрия по направлению подготовки (специальности) 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что

исследование выполнено на высоком методическом уровне, которое содержательно раскрывает основные разделы, соответствующим цели и задачам, сформирована репрезентативная выборка объектов (субъектов) исследования (146 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, образцы материала (венозная кровь) для исследования показателей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов). Достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и лабораторных исследований. Результаты, полученных автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают решение поставленных задач проведенного исследования.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном самостоятельном участии на всех этапах исследования – от планирования работы, проведения поиска и анализа литературы по теме диссертации, постановки цели и задач, их теоретической и практической реализации, анализа и интерпретации полученных данных – до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах. Автор самостоятельно проводила отбор пациентов для исследования, назначала и контролировала лечение пациентов по первому и третьему режимам химиотерапии. В работе автором лично подготовлены таблицы, рисунки и клинические примеры, изучены непосредственные и отдаленные результаты безопасности и эффективности проводимого лечения. Эти результаты были самостоятельно доложены автором на Всероссийских научных конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 15 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Пахлавоновой Азизе Дамировне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор Терновой Сергей Константинович

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н. Павлова Ольга Юрьевна

17 декабря 2021 года