

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

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 23 сентября 2020 г., № 16

О присуждении Бухановой Дарье Валерьевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика» по специальности 14.01.22 «Ревматология» принята к защите 20.03.2020 г., протокол N 6, 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 No 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Буханова Дарья Валерьевна, 1991 года рождения, в 2014 году окончила обучение в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело», выдан диплом с отличием.

В 2019 году окончила обучение в очной клинической аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки «Ревматология» при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А). В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена в лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

Научный руководитель - доктор медицинских наук, Белов Борис Сергеевич, заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты:

Дворецкий Леонид Иванович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Сидоренко Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета, указала, что диссертация Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура,

профилактика» 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 современной медицины. В исследовании впервые в России решены важные научные задачи – изучены частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с системными ревматическими заболеваниями, изучены безопасность, иммуногенность и эффективность вакцины против пневмококковой инфекции у пациентов с ревматоидным артритом (РА), против гриппа – у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом (АС). По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Бухановой Д.В. соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - Ревматология.

Соискатель имеет 20 печатных работ по теме диссертации, включая 4 оригинальных статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций результатов диссертационного исследования, которые посвящены обсуждению собственных результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы, 8 литературных обзоров и 12 тезисов в материалах российских и международных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. *Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М. [и др.] Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-*

вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями // Медицинский совет. 2018. № 12. С. 210–214.

2. Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С. [и др.] Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения // Современная ревматология. 2018. № 12 (4). С. 85–88.

3. Буханова Д. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М., Соловьев С. К., Ананьева Л. П., Попкова Т. В., Гордеев А. В., Муравьев Ю. В., Глухова С. И. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) // Медицинский совет. 2019. № 9. С. 86–91.

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов от:

Раскиной Татьяны Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бабаевой Аиды Руфатовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сороцкой Валентины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет»;

Жиляева Евгения Валерьевича, доктора медицинских наук, главного врача акционерного общества «Юропиан Медикал Сентер», профессора кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская

медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Абдулганиевой Дианы Ильдаровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» 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:

- показано, что частота серьезных инфекций (СИ), т. е. инфекций, требовавших госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, составила 38,1% среди больных системной красной волчанкой (СКВ), 26,2% – системной склеродермией (ССД), 23,7% – РА. Среди всех СИ наиболее частой была пневмония, наблюдавшаяся при РА в 62,9% случаев, ССД – 62,5%, СКВ – 61,9%;
- выявлено значимое нарастание риска пневмонии у пациентов с РА и сопутствующим сахарным диабетом (ОР 4,9, 95%-й ДИ 2,3–10,4, $p = 0,002$) и хронической сердечной недостаточностью (ОР 5,8, 95%-й ДИ 2,7–12,2, $p < 0,001$);
- показано, что риск пневмоний у больных СКВ значимо нарастал в связи с развитием основного заболевания (ОР 23,77, 95%-й ДИ 3,1–187,7, $p < 0,001$). При остром течении СКВ пневмонии встречаются значимо чаще, чем у пациентов с подострым и хроническим течением (ОР 4,41, 95%-й ДИ 1,12–17,35, $p < 0,009$);

- получена значимая взаимосвязь наличия СКВ с повышенной заболеваемостью гриппом и гриппоподобными заболеваниями при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,31$, $p = 0,031$). У больных СКВ суммарная доза циклофосамида имела значимую ассоциацию с частотой развития острого бронхита ($r = 0,415$, $p = 0,043$) и герпес-вирусными инфекциями ($r = 0,57$, $p = 0,003$);
- продемонстрировано, что у больных ССД частота инфекций верхних дыхательных путей значимо увеличивалась при наличии фонового интерстициального заболевания лёгких ($p = 0,039$);
- показано, что у большинства пациентов с РА (71,2%) и АС (73,5%) во всех анализируемых эпидемических сезонах гриппа отмечено бессимптомное течение поствакцинального периода. Локальные реакции и общие реакции слабой степени выраженности наблюдались в 28,8% и 26,4% случаев, соответственно. Это были типичные поствакцинальные реакции, претерпевающие разрешение без дополнительного вмешательства в течение суток. За весь период наблюдения обострение РА или АС, либо развитие новых клинически значимых феноменов не наблюдалось ни в одном случае;
- продемонстрирована полная клиническая эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на нее в течение трех эпидемических сезонов 2016–2019 гг. Среди больных РА доля «ответчиков» на вакцину по наиболее вирулентному штамму H1N1 составила 68%, АС – 78,5%, в контроле – 75%. Проводимая терапия ингибиторами ФНО- α и метотрексатом не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ;
- установлена достаточная и длительная иммуногенность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных РА. Значимое повышение коэффициента поствакцинального ответа сохранялось по истечении указанного периода у 68,3% пациентов. Констатирована высокая степень безопасности и клинической эффективности вакцинации ППВ-23 у больных РА. На протяжении пятилетнего наблюдения обострений РА, ассоциированных с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов не выявлено.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс 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 клиническую практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» методы вакцинопрофилактики респираторных инфекций у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом;
- разработаны практические рекомендации, дающие широкое представление о методике проведения вакцинации, а также оценке ее иммуногенности и безопасности;
- определены перспективы более широкого применения в практической медицине методов вакцинопрофилактики инфекций дыхательных путей, вызванных *st. pneumoniae* и вирусами гриппа, у пациентов РА и АС, что в дальнейшем позволит оптимизировать тактику терапии основного заболевания у данной группы пациентов;
- определены структура и факторы риска коморбидных инфекций у больных Ревматическими заболеваниями, что позволит оптимизировать тактику курации таких больных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует целям и задачам исследования;
- большой объем клинического материала, использование современных физикальных и лабораторных методов исследования;
- применение международных диагностических критериев и критериев оценки активности заболевания;

- результаты работы и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программных систем статистического анализа;
- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;
- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» – тема №375: «Коморбидные инфекции в ревматологии: структура, лечение, профилактика (КОМЕТА)», регистрационный номер ААА А16-116122600075-1, УДК 616-002.77.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах научного исследования, анализе имеющихся литературных источников, формировании цели и задач исследования, в получении и обработке данных. Автором лично проведен отбор больных, выполнен сбор данных о коморбидных инфекциях на фоне различных ревматических заболеваний, вакцинация инактивированной трехвалентной вакциной против гриппа, с последующим наблюдением и обследованием этих больных, а также проспективное наблюдение больных ревматоидным артритом, вакцинированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной, выполнена статистическая обработка материала. Соискателем соблюдены все основные принципы проведения вакцинации, использованы современные иммунологические методы определения иммуногенности вакцин. Полученные данные были собраны в электронной базе, созданной диссертантом, обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основе сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил выступления и публикации по выполненной работе, в которых личный вклад автора составляет

не менее 85%. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

На заседании 23.09.2020 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика» представляет собой научно-квалифицированную работу, которая соответствует критериям, установленным п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Бухановой Дарье Валерьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук по специальности 14.01.22 – ревматология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 1, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь

Диссертационного совета, к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

23.09.2020 г.