

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Шовкун Людмилы Анатольевны** на диссертацию **Фроловой Ксении Сергеевны** на тему **«Профилактика, выявление и лечение туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

### **Актуальность исследования**

Развитие медицины приводит к более глубокому изучению патогенеза различных иммуноопосредованных заболеваний, что дает новые возможности в лечении данных заболеваний и, благодаря этому, появляются новых группы лекарственных препаратов. Так, для лечения воспалительных заболеваний кишечника в последние 20 лет широкое применение получили генно-инженерные биологические препараты из группы фактора некроза опухоли альфа, механизм действия которых заключается в блокировании процесса гранулемообразования, который в норме обеспечивает физиологическую защиту организма человека от распространения туберкулезной инфекции. Таким образом, создана большая группа высокого риска развития туберкулеза, включающая больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Необходимость повышения безопасности данного лечения с фтизиатрической стороны делает диссертационную работу Фроловой К.С., является чрезвычайно актуальной.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности «Фтизиатрия». Комплексный методологический подход подтверждается объективностью и обоснованностью научных положений и рекомендаций, достоверностью результатов диссертационной работы. Фролова К.С. использует современные научные статистические методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Для решения поставленных задач в рамках диссертационной работы проведено проспективное открытое обсервационное одноцентровое исследование, которое включало наблюдение 832 больных с воспалительными заболеваниями кишечника до начала биологической терапии и 446 больных на фоне ее лечения в течение длительного временного периода (ретроспективно-проспективное исследование с 2009 по 2018 гг.). Дизайн работы хорошо спланирован, использовались различные методы: применен комплекс современных методик статистического анализа, на базе протокола исследования была создана

полицевая база данных для централизованного мониторинга туберкулезной инфекции (реализована в системе Microsoft Excel), что позволило с позиций доказательной медицины, получить статистически и клинически значимые достоверные результаты.

Больные наблюдались автором согласно разработанному алгоритму, что делает исследование безусловно достоверным. Использованы методы, входящие в действующие клинические рекомендации по диагностике туберкулеза. Автором сформированы группы сравнения и использованы статистические методы обработки данных с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований. Показательными и доказательными являются данные, изложенные автором в таблицах и клинических наблюдениях. Научные выводы обоснованы, вытекают из поставленных задач. Автор сформулировала 5 положений, выносимых на защиту. Все научные положения четко аргументированы, обоснованны, полностью раскрыты, рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования в главах собственных исследований; проведен тщательный, подробный анализ и интерпретация большого объема полученных данных, в том числе в контексте отечественного и мирового опыта.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам, сформулированы четко, имеют важное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены достаточно конкретно и могут служить руководством в клинической практике врачей –фтизиатров и врачей других специальностей: пульмонологов, терапевтов, гастроэнтерологов. Следует отметить глубокую и всестороннюю разработку проблемы.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Впервые изучены различные проявления туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Системный подход позволил объединить три основных направления по решению данной проблемы – скрининг, мониторинг и превентивное лечение. В рамках данного подхода получены принципиально новые данные: обосновано применение кожной пробы с АТР на этапе скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у данной группы больных.

Впервые проведено сопоставление с результатами пробы Манту и обосновано применение кожной пробы с АТР как критерия назначения превентивной противотуберкулезной терапии (ППТ) у больных ВЗК. Впервые проведена сравнительная

оценка риска развития туберкулеза у больных ВЗК на фоне применения различных ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

Впервые доказан в результате тщательного и подробного исследования научно-обоснованный комплекс мероприятий, включающий алгоритм обследования больных и профилактического противотуберкулезного лечения при выявлении показаний, соблюдение которого повышает безопасность лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

Впервые доказано, что за счет применения более специфичного исследования – кожной пробы с АТР – сокращены показания к ППТ при использовании ингибиторов ФНО- $\alpha$ , это позволяет расширить доступ к эффективному лечению больных ВЗК без дополнительного риска развития туберкулеза.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Диссертационное исследование К. С. Фроловой имеет большое теоретическое и практическое значение не только для фтизиатрии, но и для гастроэнтерологии, терапии, пульмонологии. Теоретическая значимость заключается в ряде принципиальных, существенных дополнений по скринингу, мониторингу и превентивному лечению. Показано, что для больных ВЗК характерна сравнительно небольшая распространенность как посттуберкулезных изменений, так и латентной туберкулезной инфекции.

Важным теоретическим результатом работы являются данные о том, что туберкулез развился на фоне лечения пациентов ингибиторами ФНО-альфа, причем развитие туберкулеза не связано с особенностями течения ВЗК, характером базисной терапии или наличием посттуберкулезных изменений. Риск развития туберкулеза в большей степени связан с применением того или иного биологического препарата. В исследовании показано, что данные больные являются особой группой высокого риска по развитию туберкулеза, что обусловлено тяжестью патологии кишечника и непосредственным действием иммуносупрессивных препаратов.

В работе решена значимая проблема по совершенствованию диагностики как активного туберкулеза, так и латентной туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих иммуносупрессивные препараты, за счет применения комплексного обследования, включающее рентгенологическое исследование и иммунологические пробы на туберкулез.

Большое практическое значение имеет подробный анализ результатов иммунологического обследования на туберкулезную инфекцию больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора

некроза опухоли альфа. Показано, что комплекс иммунологических тестов, рекомендуемый нормативными документами для диагностики туберкулеза, может быть использован в качестве критерия диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезной инфекции у данной категории больных с иммунодефицитом.

Интересными и клинически значимыми являются данные о том, что при определении показаний для назначения превентивного противотуберкулезного лечения этим больным необходимо ориентироваться на положительные результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и пробы Манту с учетом выраженных положительных и гиперергических результатов последней, а также на дополнительные факторы риска.

Важное практическое значение имеет разработанный и научно обоснованный в ходе исследования алгоритм фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, включающий обследование на туберкулез не только перед назначением генно-инженерных биологических препаратов, но и длительный, регулярный мониторинг в ходе лечения.

### **Структура и основное содержание работы**

Работа К.С. Фроловой имеет общепринятую структуру, изложена на 206 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, выводов, заключения, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 252 источника, среди которых 78 отечественных и 174 иностранных. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 18 рисунками, в том числе фотографиями сканов компьютерной томографии, 4 клиническими примерами. Каждая из глав завершается резюме. Таблицы, диаграммы и клинические примеры очень наглядно отражают суть диссертационной работы. Клинические примеры также демонстрируют хорошее владение материалом и характеризуют К. С. Фролову как высококвалифицированного фтизиатра, использующего научные подходы.

**Во введении** достаточно полно обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень разработанности темы исследования, методология и методы исследования, степень достоверности и апробации полученных результатов; положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ учреждения, внедрение результатов исследования, публикации и личный вклад автора в получение научных результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В достаточно обширном **обзоре литературы** автором приведены сведения о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, о механизме иммуносупрессивного действия ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, применяемых для лечения и причинах повышения риска развития туберкулеза при применении этих препаратов, основываясь на патофизиологических и морфологических аспектах инфекционного процесса при туберкулезе. Обзор литературы дает полное представление о проблеме, рассматриваемой автором, как в мировом, так и в отечественном масштабе, обосновывая необходимость разработки данной темы. Он отражает знание автором зарубежной и отечественной литературы по изучаемым вопросам. Показано, что нет единого мнения о диагностике, схемах превентивной противотуберкулезной терапии в зависимости от результатов иммунологического обследования на туберкулезную инфекцию больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, критериях превентивной терапии.

**В главе 2** традиционно представлены материалы и методы исследования. Все исследования соответствуют действующим клиническим рекомендациям и стандартам, общеприняты во фтизиатрии, включая современные методы. Показано, что в настоящее время в международной практике отсутствует какой-либо «золотой стандарт» методов для выявления ЛТИ. Автором дана социально-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, сведения о характере и течении воспалительных заболеваний кишечника. При разработке оптимального режима курса превентивного противотуберкулезного лечения автором был использован опыт проведения химиопрофилактики у детей, у взрослых – больных ВИЧ-инфекцией и больных ревматологического профиля, а также рекомендации TBNET консенсуса. Описаны статистические методы обработки материала.

**В главе 3** представлены результаты скринингового обследования на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа. Проанализированы данные о частоте фоновой распространенности туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника до начала биологической терапии. Детально изучены результаты рентгенологического и иммунологического обследования больных и показано, что для больных ВЗК характерна сравнительно небольшая распространенность как посттуберкулезных изменений, так и латентной туберкулезной инфекции, а иммунологические пробы могут служить для диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВЗК, несмотря на массивную фоновую иммуносупрессию.

Сделаны выводы о возможности применения иммунологических проб на туберкулез для диагностики латентной туберкулезной инфекции у данных больных. Показаниями к проведению превентивной противотуберкулезной терапии (в различных сочетаниях) были положительная проба с АТР, выраженная положительная и гиперергическая реакция пробы Манту, посттуберкулезные изменения. В большинстве случаев, показанием к проведению превентивного лечения служили положительные результаты пробы с АТР.

**В главе 4** представлены данные о применяемых генно-инженерных биологических препаратах, использованных для лечения включенных в исследование больных. Проанализированы данные мониторинга туберкулезной инфекции в ходе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа больных воспалительными заболеваниями кишечника. Проведен анализ непосредственного влияния какого-либо биологического препарата на частоту развития, как случаев активного туберкулеза, так и латентной туберкулезной инфекции с применением показателя человек/время. Выделены дополнительные факторы риска развития туберкулеза, помимо непосредственного действия применяемого биологического препарата. Достоверно значимым фактором риска появления положительных конверсий иммунологических проб являются туберкулез в анамнезе и наличие посттуберкулезных изменений в легких, что свидетельствует о том, что у пациентов с ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  происходит оживление туберкулезной инфекции. При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР, проведенных во время проведения биологической терапии, так же, как и на этапе скрининга, отмечена более высокая специфичность пробы с АТР в сравнении с пробой Манту.

**Глава 5** посвящена случаям активного туберкулеза, которые развились у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Показано, что проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным является, несмотря на проводимую пациентам иммуносупрессивную терапию, приемлемым методом мониторинга ЛТИ, поскольку адекватно отражает риск клинической манифестации туберкулеза. Автором подробно описаны особенности туберкулезного процесса, клинические формы, развившегося у лиц с медикаментозной иммуносупрессией. Отмечены разнообразные клинических проявления и варианты течения туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$ , среди которых можно выделить случаи с чертами первичного процесса и классические варианты, характерные для пациентов без иммуносупрессии. Приведены особенности противотуберкулезной терапии туберкулеза в этой группе больных с учетом их тяжелой сопутствующей патологии с иллюстрацией 4-х клинических примеров.

**В главе 6** обобщен полученный ранее материал, проведена оценка эффективности разработанного комплекса мероприятий по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Представлен комплекс мероприятий по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у этих больных, который должен включать не только скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО- $\alpha$ , но и регулярный мониторинг один раз в шесть месяцев на фоне проведения биологической терапии. Обследование на туберкулез должно включать рентгенологическое исследование и повторные пробы с АТР. Показано, что соблюдение алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ , в 2 раза снижает риск развития туберкулеза, а проведение превентивного противотуберкулезного лечения как на этапе скрининга, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  в 4 раза снижает риск развития туберкулеза, несмотря на выраженное иммуносупрессивное действие данных препаратов.

Сформулированы показания к проведению превентивной противотуберкулезной терапии как наиболее эффективного мероприятия по профилактике туберкулеза в группах риска, проведена оценка эффективности превентивной противотуберкулезной терапии, проведенной как до начала биологической терапии, так и в ходе ее лечения.

**Заключение** логично подводит итог проведенного исследования. Отражены все разделы диссертационного исследования, изложены наиболее важные данные, полученные автором в процессе проведения работы. Диссертация заканчивается 6 выводами и 6 практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют содержанию.

Выводы научно обоснованы большим количеством наблюдений, правильной методологией исследования и статистически достоверны, аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. Рекомендации необходимо использовать в деятельности практических врачей. Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Следует отметить отличную иллюстрацию работы рисунками, фотографиями, клиническими примерами. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертации, а также 10 печатных работ, в том числе 4 статьи – в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций полностью отражают основные положения работы. Результаты исследования доложены на 15 научно-

практических конференциях различного уровня, используются в практическом здравоохранении.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Вопросы, рассмотренные в диссертационном исследовании, имеют большое теоретическое и практическое значение. Результаты внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в повседневной работе в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (филиалах и подразделениях ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»). Особую ценность представляет научно-обоснованный алгоритм фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Полученные в работе результаты подтверждают необходимость включения данного алгоритма в действующие приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации и клинические рекомендации по профилактике и диагностике туберкулеза для больных в медицинских группах риска. Принципиальных замечаний по диссертационной работе К.С.Фроловой нет, но есть пожелания – по материалам диссертации написать методические рекомендации для врачей фтизиатров и отдельно для других специалистов: терапевтов, гастроэнтерологов, пульмонологов.

### **Личное участие соискателя в получении результатов**

Автор непосредственно занимался разработкой идеи, дизайна исследования, сбором и обработкой материала, участвовал в непосредственном наблюдении, обследовании и лечении больных на всех этапах исследования, научной интерпретацией и разработкой практического применения полученных результатов в виде рекомендаций по выделению групп больных, алгоритмов наблюдения, диагностики и превентивного лечения, подготовкой публикаций и текста диссертации. Кроме того, следует отметить активное личное участие автора в процессе ведения пациентов с туберкулезом и воспалительными заболеваниями кишечника, позволившее сфокусировать работу на решении наиболее актуальных в клинической практике проблем.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Фроловой Ксении Сергеевны «Профилактика, выявление и лечение туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа»,



представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является масштабной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная, практическая и социальная проблема медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника, получающими лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Предложена методология совершенствования наблюдения, диагностики и лечения пациентов, что имеет большое значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа Фроловой Ксении Сергеевны на тему «Профилактика, выявление и лечение туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, научно-методическому уровню соответствует критериям, установленным в п. 9 и 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (редакция от 1 октября 2018 года №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия.

Заведующий кафедрой туберкулеза  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
профессор, доктор медицинских наук, главный  
внештатный фтизиатр ЮФО

*Шовкун*

Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю.

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Н.Г.

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону,  
переулок Нахичеванский, 29  
Телефон: 8(863) 263 44 07  
e-mail: lshovkun@mail.ru

*09.11.2020*