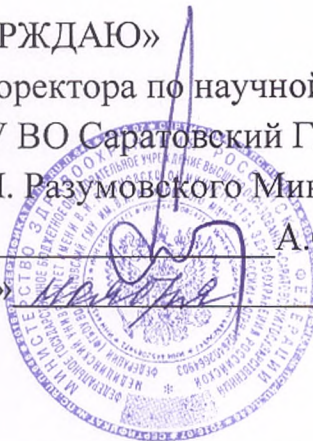


«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России

А.С. Федонников

« 11 » *Июль* 2020



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Фроловой Ксении Сергеевны «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

Диссертационное исследование Фроловой К. С. выполнено на актуальную тему, так как посвящено решению важной клинической проблемы – совершенствованию качества оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника, получающими генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а именно ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α).

В настоящее время наблюдается постоянное увеличение числа больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Современные подходы к терапии тяжелых форм ВЗК основаны наряду с применением традиционных иммуносупрессивных средств генно-инженерных биологических препаратов, среди которых наиболее эффективными являются препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа.

ФНО- α – цитокин, выполняющий в организме очень важные функции в формировании системного воспалительного ответа. Ингибция действия ФНО- α позволяет рассчитывать на устранение целого ряда патологических

процессов и предупреждение необратимых структурных изменений органов. Однако ФНО- α играет важную роль и в противоинфекционной защите организма являясь ключевым медиатором гранулематозного воспаления, обеспечивающим контроль туберкулезной инфекции.

ГИБП, механизм действия которых связан с блокадой ФНО- α и его рецепторов, подавляют механизмы гранулематозного воспаления и как следствие, на фоне лечения этими препаратами, в значительной степени повышается риск развития туберкулеза, наблюдается утяжеление его клинической картины, возрастает частота внелегочных форм туберкулеза и диссеминаций, частота реактивации латентной туберкулезной инфекции, что доказано многочисленными международными научными исследованиями. В результате формируется большая группа больных ВЗК, подверженных высокому риску заболевания туберкулезом. Данная категория пациентов нуждается в тщательном обследовании перед началом лечения ингибиторами ФНО- α , постоянном наблюдении фтизиатрами и регулярном обследовании на туберкулез.

Таким образом, разработка вопросов своевременной диагностики, профилактики, лечения и наблюдения за пациентами с ВЗК, получающими лечение ингибиторами ФНО- α , является актуальной задачей и нашло отражение в диссертационном исследовании Фроловой К.С.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Автором определена цель исследования – разработка комплекса мероприятий по профилактике, выявлению и лечению туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника при лечении ингибиторами ФНО- α . Для реализации цели сформировано 5 задач, включая изучение структуры проявлений туберкулезной инфекции до назначения ГИБП, особенностей

клинических форм и эффективности лечения активного туберкулеза, развившегося на фоне применения ингибиторов ФНО- α , оценку оперативных характеристик иммунологических проб (Манту и диаскин-теста), разработку показаний к проведению превентивной противотуберкулезной терапии (ППТ) и алгоритм обследования больных ВЗК исходно и в процессе лечения ингибиторами ФНО- α . Проведенное исследование позволило автору сформулировать 6 выводов, которые отражают основные результаты диссертации и являются логичным их завершением. В частности, автором была установлена очень важная особенность, что развитие туберкулеза у больных ВЗК не связано с особенностями течения ВЗК и не зависит от характера ранее проводимой базисной терапии. Риск развития туберкулеза у этих пациентов в большей степени обусловлен применением того или иного биологического препарата и является результатом эндогенной реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Клинические формы, развившегося у них активного туберкулеза, могут иметь черты как первичных, так и вторичных форм туберкулеза. Иммунологические пробы (проба Манту и диаскин-тест) являются достаточно информативными для диагностики ЛТИ у больных ВЗК как на этапе скрининга, так и в процессе мониторинга на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , несмотря на массивную фоновую иммуносупрессию, что позволяет своевременно выявить признаки реактивации туберкулеза и определить необходимость проведения ППТ или дальнейшего обследования и лечения активного туберкулеза.

Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений. Проведено комплексное обследование 832 пациентов (из них 446 пациентов, получавших лечение ГИБП), направленных на обследование в «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» за многолетний период наблюдения (с 2009 по 2018 гг.). Обследование пациентов проводилось с использованием современных микробиологических (посевы диагностического материала на жидких питательных средах (среда Middlebrook 7H9) в автоматизированных

системах (ВАСТЕСТМ MGITTM 960)), молекулярно-генетических (ПЦР в реальном времени, Xpert MTB/Rif, гибридизационный анализ как на стрипах (MTBDRplus, MTBDRsl, GenoType Mycobacterium CM/AS) и на биологических микрочипах («ТБ-БИОЧИП», «ТБ-БИОЧИП-2»)), иммунологических (проба Манту, пробы с АТР) и лучевых, включая рентгенологические методы и мультисрезовую компьютерную томографию, исследований.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета современных статистических программ (Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.0.). На базе протокола исследования автором создана полицевая база данных для централизованного мониторинга туберкулезной инфекции (в системе Microsoft Excel). Проводилась оценка количественных и качественных параметров, исследуемые группы сравнивались с использованием параметрических и непараметрических методов. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). При оценке различий качественных признаков использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера, количественных – критерий Манна-Уитни либо t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении)

Таким образом, обоснованность результатов диссертационной работы, проведенных Фроловой К.С., подтверждается репрезентативностью выборки, использованием современных методов диагностики, корректным применением статистических методов при обработке материала. Научные положения и рекомендации обоснованы, логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Выводы вытекают из данных, полученных автором и полностью согласуются с задачами диссертационной работы.

Научная новизна и достоверность

Диссертационное исследование Фроловой К.С. обладает научной новизной. Выявлены ранее неизученные особенности клинических проявлений туберкулезной инфекции у больных ВЗК и разработан алгоритм фтизиатрического сопровождения пациентов ВЗК, получающих ГИБП. На

этапе скрининга на туберкулез у больных ВЗК была установлена небольшая распространенность как посттуберкулезных изменений (по данным рентгенологического обследования, включая КТ - 3,2%), так и ЛТИ (2,5% обследованных, не имевших посттуберкулезных изменений органов дыхания). Частота развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- α составила - 3,1% (95% ДИ 1,5-4,8%). Получены новые данные о степени риска развития туберкулеза при использовании разных препаратов группы ингибиторов ФНО- α . На один случай заболевания приходилось 49,3 человеко/лет лечения инфликсимабом, 68,0 человеко/лет лечения цертолизумаба пеголом, 414,0 человеко/лет лечения адалимумабом. Выявлена высокая эффективность лечения туберкулеза у пациентов с ВЗК (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в 100% случаев), несмотря на тяжелую сопутствующую патологию и высокий риск непереносимости ряда препаратов.

Впервые проведена сравнительная оценка риска развития туберкулеза у больных ВЗК на фоне применения ингибиторов ФНО- α . Проведено дифференцированное изучение результатов пробы Манту и пробы с АТР на этапе скрининга туберкулеза у больных ВЗК в зависимости от предшествующей иммуносупрессивной терапии, тяжести ВЗК, наличия и отсутствия посттуберкулезных изменений в легких и других параметров. Установлено, что результаты пробы с АТР не зависят от предшествующей иммуносупрессии, тяжести общего состояния больных, проведенного ранее оперативного вмешательства по поводу основного заболевания и его осложнений. В то же время отмечена достоверная связь положительных результатов с наличием туберкулеза в анамнезе и выявлением посттуберкулезных рентгенологических изменений, что доказывает возможность ее применения для оценки специфического иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Таким образом обосновано применение кожной пробы с АТР (диаскин-тест) как критерия назначения превентивной противотуберкулезной терапии у больных ВЗК, проведено сопоставление с

результатами пробы Манту. Исходно положительный результат пробы с АТР выявлен у 3,7%, пробы Манту – у 28,8% обследованных при критерии соответствия = 0,37. При учете только выраженных положительных и гиперергических результатов проб коэффициент соответствия повысился до 0,62, что позволило автору сделать важный вывод о наибольшей диагностической информативности только выраженных положительных (более 15 мм) и гиперергических результатов пробы Манту и большей диагностической значимости диаскин-теста. Автором доказано, что появление у больных ВЗК на фоне терапии ингибиторами ФНО- α положительной пробы с АТР значительно повышает шансы на развитие туберкулеза (ОШ = 115,7, 95% ДИ отношения шансов 14,0-958,1). Проба с АТР при наличии факта ее положительной конверсии обладает достаточной диагностической эффективностью (93,4%) при достаточно сбалансированных специфичности (93,5%) и чувствительности (88,8%), что соответствует данным, полученным у пациентов без клинически значимой иммуносупрессии.

Обоснована необходимость скрининга на туберкулез больных ВЗК перед началом лечения ингибиторами ФНО- α и длительного фтизиатрического наблюдения за этими пациентами, как группы высокого риска развития туберкулезной инфекции.

Достоверность полученных результатов диссертации Фроловой К.С. подтверждается полнотой и объемом выполненных исследований. Проведено проспективное открытое одноцентровое исследование за многолетний период наблюдения. Объем исследования достаточен для кандидатской диссертации (832 больных). Проведено и проанализировано более 2000 постановок кожных проб с АТР (диаскин-тест) и пробы Манту.

Диссертация Фроловой К.С. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена

на 206 страницах печатного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 18 рисунками, в т.ч. фотографиями сканов компьютерной томографии, 4 клиническими примерами. Библиографический указатель включает 252 источника, из которых 78 отечественных и 174 иностранных источника.

Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались на 15 конференциях Международного и Всероссийского уровня, включая конференции фтизиатров, гастроэнтерологов, колопроктологов, ревматологов. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 – в научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертации нашли отражение в Методических рекомендациях департамента здравоохранения города Москвы/Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом «Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты» -2019.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационного исследования позволили автору разработать комплекс мероприятий по своевременному выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у больных ВЗК, получающих лечение ГИБП группы ингибиторов ФНО- α . В ходе работы было научно обосновано, что данная категория пациентов нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании и наблюдении фтизиатра в дальнейшем на фоне лечения не реже 1 раза в 6 месяцев, с целью не допустить развития активного туберкулеза и реактивации латентной туберкулезной инфекции. Важным для практического здравоохранения является разработанный автором алгоритм обследования на туберкулез таких пациентов как на этапе скрининга, так и входе лечения ингибиторами ФНО- α , включающий клиническое и

рентгенологическое обследование, постановку иммунологических проб на туберкулез (проба с АТР или проба Манту с 2 ТЕ). Научно обосновано и доказано, что соблюдение алгоритма обследования на туберкулез таких пациентов в 2 раза снижает риск развития туберкулеза.

Большое значение также имеет и разработка показаний для назначения ППТ (при получении положительных и гиперергических результатов пробы Манту, положительных результатов пробы с АТР, наличии остаточных посттуберкулезных изменений в легких как перед назначением, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α). Доказано, что проведение превентивного противотуберкулезного лечения больным ВЗК как на этапе скрининга, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α , при наличии показаний, в 4 раза снижает риск развития туберкулеза, несмотря на выраженное иммуносупрессивное действие данных препаратов.

Все вышеизложенное имеет важное значение для фтизиатрии, гастроэнтерологии и колопроктологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Важный и несомненный итог исследования – повышение безопасности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа больных воспалительными заболеваниями кишечника возможно при соблюдении алгоритма фтизиатрического сопровождения, сформированного в ходе исследования с доказанной его эффективностью. Выводы и результаты диссертационного исследования могут использоваться фтизиатрами, пульмонологами, гастроэнтерологами, колопроктологами, врачами общей практики и другими специалистами стационарного и амбулаторного звена медицинской помощи. Результаты проведенного исследования имеют не только практическое, но и теоретическое значение и могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий, как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах постдипломного образования в учреждениях высшего профессионального

медицинского образования. Они могут быть использованы в процессе преподавания фтизиатрии и смежных специальностей (терапии, общей врачебной практики, гастроэнтерологии и ревматологии) при изучении тем: своевременное выявление и профилактика туберкулеза, противoinфекционная защита, иммунологические методы диагностики туберкулеза, туберкулез в сочетании с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, лечение больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

Заключение

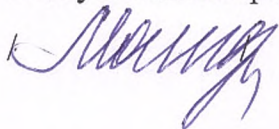
Диссертация Фроловой К. С. на тему «Профилактика, выявление и лечение туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной и актуальной научной задачи повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника, получающим лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа на основе разработки алгоритма профилактических и лечебно-диагностических мероприятий и фтизиатрического сопровождения этих больных в процессе длительной терапии ингибиторами ФНО- α , что имеет важное значение для фтизиатрии, гастроэнтерологии и колопроктологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему 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, соответствует п.9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), требованиям предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

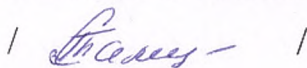
Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 5 от «10 ноября 2020 года»).

Заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздрава России доктор медицинских наук, профессор,
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ



Морозова Татьяна Ивановна

Рецензент: профессор кафедры фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздрава России доктор медицинских наук



Салина Татьяна Юрьевна

Почтовый адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (8452)
27-33-70, E-mail: meduniv

