

Заключение диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени доктора наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 10 ноября 2020, № 43.

О присуждении Гунтуповой Лидии Доржиевны, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение» по специальности: 14.01.25 – Пульмонология принята к защите 30 июня 2020 г. (протокол заседания № 26) диссертационным советом Д 001.052.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ №2397-1758 от 07.12.2007 г., срок полномочий совета установлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утверждённой приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59, и соответствует требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, приказ №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Гунтупова Лидия Доржиевна, 1965 года рождения. Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Клинико-иммунологические критерии диагностики и активности гранулематозных заболеваний легких» защитила в 2005 г. в диссертационном совете, созданном на базе НИИ фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова», является заведующей отделением легочного туберкулеза городского клинико-диагностического центра Московского научно-практического

центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы.

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Научные консультанты:

Борисов Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель директора по научно-клинической работе.

Макарова Марина Витальевна, доктор биологических наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», отдел проблем лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ г. Ростов-на-Дону, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой;

Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном заключении, подписанном Морозовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой фтизиатрии и Салиной Татьяной Юрьевной, доктором медицинских наук, профессором кафедры фтизиатрии, указала на значимость полученных автором результатов для развития науки и практики. Автором впервые определены видовые характеристики нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания легких без иммуносупрессии среди населения г.Москвы. Определены новые и ранее неизученные клинико-рентгенологические, иммунологические проявления заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Полученные данные положены в основу разработанных соискателем алгоритмов диагностики и наблюдения больных с заболеваниями органов дыхания, вызванными нетуберкулезными микобактериями. Научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования подтверждена достаточным количеством публикаций в открытой печати, многочисленными выступлениями на съездах и конференциях международного и всероссийского уровней, и включением результатов исследования в виде главы в одной монографии и в одном руководстве Российского респираторного общества (2017 г.)

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Ведущая организация отмечает, что внедрение основных положений и выводов диссертационного исследования Л.Д. Гунтуповой в практическую деятельность профильных учреждений здравоохранения позволит существенно увеличить возможности ранней и своевременной диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов органов дыхания. Кроме того, результаты диссертационного исследования

Л.Д. Гунтуповой могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии и пульмонологии для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего профессионального образования.

По результатам проведённого анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа на тему: «Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – «Пульмонология», является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема – совершенствование медицинской помощи населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями, в конкретных эпидемиологических, организационных и административных условиях, что имеет важное социальноэкономическое значение и вносит существенный вклад в развитие фтизиатрии и пульмонологии.

В заключении сказано, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация Гунтуповой Лидии Доржиевны соответствует требованиям пункта 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – Пульмонология.

Диссертация и отзыв на диссертацию Гунтуповой Л.Д. обсуждены и утверждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 01 октября 2020 года). Отзыв утверждён проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России Федонниковым А.С.

Соискатель имеет 76 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 36 работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 12 статей, из них 3 статьи опубликованы в журналах, входящих в международные базы данных. В соавторстве выпущена одна монография. Результаты диссертации включены в руководство Российского респираторного общества, подготовленное в 2017 г. Общий объём публикаций составил 286 страниц (28 у. п. л.) и содержит 85-90% авторскогоклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены оценке видового состава нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания органов дыхания у населения города Москвы, особенностям клинических, рентгенологических и морфологических проявлений микобактериозов, изучению иммунного статуса больных микобактериозами, результатам наблюдения за больными данной нозологией, формированию режимов лечения микобактериозов органов дыхания с применением антибактериальных препаратов, определению показаний и объема хирургических вмешательств при микобактериозах. Ряд публикаций отражают результаты исследования лекарственной чувствительности в зависимости от видовой принадлежности клинически значимых нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные работы:

1. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц // Практическая медицина.- 2011.- № 3 (51).- С. 39-50.
2. Гунтупова, Л.Д. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, Ю.Ю. Гармаш, М.В. Матвеева // Архив патологии.-2011.- №5 (73).- С. 12-16.
3. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2012.- № 2.- С. 8-14.
4. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е. М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 256 с. Главы 5, 6, 8.
5. Гунтупова, Л.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, П.А. Древаль, А.А. Воробьев, Ю.Д. Исаева // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 5. – С. 18 + 26.
6. Респираторная медицина: руководство: в 3 т./под ред. А.Г. Чучалина.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Литерра, 2017.- Т.2. – 544 с.: ил. Раздел 9. 9.7 Микобактериозы.
7. Гунтупова, Л.Д. Некоторые иммунологические параметры у больных микобактериозами органов дыхания / Л.Д. Гунтупова, Т.В. Ванеева, Н.В. Куликовская // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 3-9.

На диссертацию и автореферат Гунтуповой Л.Д. поступило 7 отзывов, все положительные:

от Белевского Андрея Станиславовича, доктора медицинских наук, профессора ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой пульмонологии;

от Валиева Рауиля Шамиловича, доктора медицинских наук, профессора Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии;

от Коломийца Владислава Михайловича, доктора медицинских наук, профессора ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии;

от Лысова Анатолия Васильевича, доктора медицинских наук, профессора ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней;

от Малиева Батарбека Мусаевича, доктора медицинских наук, профессора ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой фтизиопульмонологии;

от Зарбуева Антона Найдановича, доктора медицинских наук Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» имени Г.Д. Дугаровой, заместителя главного врача;

от Сурковой Ларисы Константиновны, доктора медицинских наук, профессора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» республики Беларусь, заведующей отделом лабораторной диагностики и лечения туберкулеза

Все отзывы положительные. Практическая ценность и научная значимость диссертации не вызывает никаких сомнений. Настоящая работа является обобщающим научным исследованием, посвящённым клиническим

аспектам микобактериозов органов дыхания, лечению и наблюдению больных с данной нозологией. Автором впервые с позиции доказательной медицины определены спектр НТМБ и их лекарственная чувствительность, выявлены особенности клинического течения по данным лучевых и унифицированных лабораторных методов.

Особую научную и практическую ценность представляют результаты исследования, позволяющие практикующему врачу определить показания к проведению консервативной терапии и хирургическому вмешательству и выбору оптимальной схемы мониторинга больных. Научно обоснованные организационные мероприятия, направленные на совершенствование диагностики, лечения и тактики ведения пациентов с заболеваниями, вызванными нетуберкулезными микобактериями, в г. Москве, позволяют передавать опыт субъектам Российской Федерации.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и должны служить руководством в работе для пульмонологов и фтизиатров.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

В отзыве Коломийца В.М. в порядке предложения рекомендовано на основе полученных результатов исследования разработать клинические рекомендации федерального уровня.

В отзыве Малиева Б.М. подчеркнуто, что на основе московского клинического материала и очень важных результатов проведенного масштабного научно-клинического исследования, возможно использование полученных данных и новых знаний на всей территории Российской Федерации.

Таким образом, анализ отзывов на автореферат диссертации Гунтуповой Лидии Доржиевны показал, что все рецензенты пришли к единому заключению, что диссертационная работа соискателя, в которой решена научная проблема повышения эффективности медицинской помощи населению города Москвы при заболеваниях органов дыхания, вызванных

нетуберкулезными микобактериями, путем совершенствования методов диагностики, лечения и наблюдения пациентов, соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по пульмонологии и фтизиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте ЦНИИТ <https://critub.ru/guntupova-lidiya-dorzhiyevna/>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция диагностики нетуберкулезных микобактериозов с разработкой и применением новых алгоритмов на основе результатов клинико-лабораторных, лучевых и морфологических методов исследования, определения спектра нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания легких, без иммуносупрессии среди населения г. Москвы, позволившая повысить эффективность диагностики микобактериозов. Обнаружено, что наиболее частые возбудители микобактериозов органов дыхания у больных в г. Москве: медленнорастущие – *M.avium-intracellulare complex* (44,8%), *M.kansasii* (22,4%) и *M.xenopi* (13,3%); быстро растущие – *M.chelonae complex* (8,5%) и *M.fortuitum complex* (7,9%);

предложены оригинальные научные суждения об особенностях клинических, рентгенологических, иммунологических проявлениях заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями.

Микобактериозы органов дыхания в зависимости от возбудителя имеют характерную клиническую картину, лабораторные, морфологические проявления и лучевую семиотику;

доказана множественная лекарственная устойчивость клинически значимых нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным и антибактериальным препаратам широкого спектра действия, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода при планировании этиотропной терапии больным микобактериозами органов дыхания;

введены новые подходы к разработке принципов консервативной терапии и наблюдения за больными с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями, среди населения г. Москвы; разработаны принципы хирургического лечения (61 чел.; 37,0%) больных с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказана необходимость изучения клинических проявлений микобактериозов и определение видовых характеристик нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания легких без иммуносупрессии среди населения г. Москвы;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных базовых клинических, лабораторных, лучевых и морфологических методов исследования;

изложены клиническо-рентгенологические, иммунологические проявления заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями, выделены характерные половозрастные признаки, клинические проявления, рентгенологическая картина, эндоскопические изменения у больных в зависимости от возбудителя. Для пациентов с патологией, вызванной *M.kansasii* и *M.henopi* характерны полости распада (54,1%, 72,8%, $p < 0,001$), а инфильтративные и очаговые изменения отмечены при *MAC*, *M.fortuitum complex*

и *M.chelonae complex*-инфекциях (81,1%, 76,9%, 64,3%). Для пациентов с быстрорастущими возбудителями (*M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex*) характерны бронхоскопические проявления активного микобактериального воспаления (27,3% и 30,8%, $p = 0,001$), а для больных с медленно растущими (*MAC*, *M.kansasii* и *M.xenopi*) – изменения неспецифического характера (4,5%, 8,1% и 5%, $p < 0,0001$);

раскрыт и уточнен патогенез иммунного воспаления при микобактериальной инфекции, свидетельствующий о нормальной реактивности макроорганизма больных с микобактериозами органов дыхания, характеризующийся адекватной в количественном отношении реакциями клеточного и гуморального иммунного ответа. При *MAC*-инфекции иммунный ответ идет по пути прямого уничтожения возбудителя и формирования клеточного иммунного ответа, а в случае возбудителей *M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex* действуют, возможно, в большей степени гуморальные механизмы (отношение $CD4^+/CD8^+$ при *MAC* – 2,19, при *M.chelonae complex*-инфекции – снижен до 1,15, $p = 0,014$);

изучены морфологические изменения, сопровождающие микобактериальное воспаление, что проявляется в более «однородной» картине в сравнении с туберкулезом, обнаружено, что субстратом является воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранул различной степени выраженности в сочетании с продуктивными васкулитами и эндобронхитами;

проведена модернизация и разработка основных принципов консервативного и хирургического лечения, наблюдения за больными с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями. Показана важность хирургических методов в диагностике и лечении больных данной нозологией;

раскрыта и определена лекарственная чувствительность возбудителей микобактериозов органов дыхания. Детальное исследование позволило определить 58 вариантов сочетаний лекарственной устойчивости к

антибактериальным препаратам, 13 – к противотуберкулезным препаратам основного ряда, 38 – к противотуберкулезным препаратам резервного ряда. Метод кластерного анализа позволил выделить 3 группы больных микобактериозами со значимыми различиями по возрастному ($p = 0,012$ по критерию χ^2), половому признакам ($p = 0,042$ по критерию χ^2), клинко-рентгенологическим проявлениям ($p < 0,05$ по критерию χ^2) и сформировать схемы химиотерапии;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены критерии нозологической диагностики микобактериозов органов дыхания, основанные на особенностях клинических, рентгенологических, лабораторных проявлений у пациентов г. Москвы;

определены перспективы использования некоторых звеньев патогенеза иммунного воспаления при микобактериальной инфекции с целью детализации групп риска, оптимизации профилактики инфекции и предупреждения прогрессирования микобактериального воспаления;

создана модель эффективного применения знаний о лекарственной чувствительности клинически значимых нетуберкулезных микобактерий, течения микобактериозов в зависимости от клинко-рентгенологических проявлений для формирования основных принципов лечения и наблюдения за больными данной нозологией, позволяющие практикующему врачу определить показания к проведению консервативной терапии и хирургическому вмешательству и выбору оптимальной схемы мониторинга больных;

представлены и научно обоснованы организационные мероприятия, направленные на совершенствование диагностики, лечения и тактики ведения пациентов с заболеваниями, вызванными нетуберкулезными микобактериями, в г. Москве, что позволяет передавать опыт субъектам Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследований в различных условиях; проведено достаточное количество наблюдений;

теория согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации и смежным отраслям науки, и построена на проверяемых данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе клинической практики, лучевых и морфологических методов исследования и обобщения мирового опыта диагностики и лечения заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями;

использованы литературные данные по диагностике и лечению нетуберкулезных микобактериозов, а также публикации результатов клинических, лучевых и морфологических исследований по применению диагностических алгоритмов и их сопоставления с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные по диагностике и лечению заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования выровненных по ключевым признакам подгрупп, с последующей обработкой с применением параметрической и непараметрической статистики и графического представления результатов;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической и научно-исследовательской работы на всех этапах процесса — от разработки идеи исследования и проектирования протоколов, разработки и заполнения баз данных, клинического обследования больных,

до статистического анализа материала, обсуждения, интерпретации данных и подготовки публикаций результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 14.01.25 – «Пульмонология».

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Гунтуповой Л.Д. на тему: «Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение», представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по совершенствованию диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, вызываемых нетуберкулезными микобактериями путём разработки алгоритмов диагностики и наблюдения на основании изучения клинико-рентгенологических проявлений, характера течения микобактериозов в зависимости от возбудителей и результатов микробиологического исследования с определением лекарственной чувствительности клинически значимых нетуберкулезных микобактерий, имеющая важное значение для развития медицинской науки, фтизиатрии и пульмонологии.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, теоретической и практической значимости, представленная диссертация полностью соответствует пункту 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «№ О порядке присуждения учёных степеней (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), а её

автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – «Пульмонология».

На заседании 10 ноября 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Гунтуповой Лидии Доржиевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 18 человек (15 чел. - очное участие; 3 чел. – дистанционное участие), из них 6 докторов наук по специальности 14.01.25 – Пульмонология, участвовавших в заседании из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – 0, воздержавшихся – 0.

Председатель диссертационного совета,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н., профессор Эргешов Атаджан Эргешович



Ученый секретарь диссертационного совета,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
д.м.н. Комиссарова Оксана Геннадьевна

10.11.2020 г