

Заключение диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 30 июня 2020 г., № 24.

О присуждении Хохловой Юлии Юрьевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия принята к защите 16.03.2020 г. (протокол заседания №10) диссертационным советом Д 001.052.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 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 Хохлова Юлия Юрьевна, 1974 года рождения.

В 1999 г. соискатель окончила Российский государственный медицинский университет по специальности «Педиатрия».

Работает врачом младшего детского отделения детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Диссертация выполнена в младшем детском отделении детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Научный руководитель – Губкина Марина Федоровна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», детско-подростковый отдел, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой;

Старшинова Анна Андреевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, начальник управления научными исследованиями,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Омск, в своём положительном отзыве, подписанном Мордык Анной Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, указала, что автором впервые разработаны критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, сформированы современные представления о «малых формах» заболевания, ограниченном и распространенном процессе. Впервые разработаны дифференцированные подходы к формированию режимов химиотерапии

туберкулеза органов дыхания у детей, ориентированные на конкретного пациента на основании степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции. Эффективность предложенных режимов химиотерапии доказана оценкой ближайших и отдаленных (через 1-3 года после завершения лечения) наблюдений, что чрезвычайно важно для учреждений противотуберкулезной службы РФ, оказывающих помощь детям. Данный подход показывает профессионализм автора.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций основана на достаточном по количеству клиническом материале. Избран дизайн когортного проспективного исследования.

Ведущая организация отмечает, что результаты данной работы необходимо внедрять в детских стационарных отделениях противотуберкулезных организаций. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии медицинских ВУЗов при подготовке врачей-фтизиатров.

Замечаний и вопросов к соискателю нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Хохловой Юлии Юрьевны на тему «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия, является завершённым научно-квалификационным исследованием, по актуальной проблеме, результаты которой вносят существенный вклад в решение научной задачи по совершенствованию химиотерапии туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, что имеет важное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Хохловой Ю.Ю. соответствует пункту 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №14 от «10» апреля 2020 г.). Отзыв утвержден ректором ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России доктором медицинских наук, профессором М.А.Лизван.

Соискатель имеет 23 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 10 работ. Основные положения диссертации доложены на 8 научно-практических конференциях и конгрессах. Получено 2 патента на изобретение. Общий объем публикаций составил 85 страниц (9,9 у.п.л.) и содержит 90% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению эффективности предложенных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции.

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

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

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. Персонафицированные подходы к выбору режима химиотерапии

туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т.94, №9 – С.24-30.

2. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, № 2. – С.20-25.

3. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Стерликова С.С., Евсеева Н.И. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, № 9. – С.17-22.

На автореферат диссертации Хохловой Ю.Ю. поступило 3 отзыва, все отзывы положительные:

от Киселевич Ольги Константиновны – кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, кафедра фтизиатрии лечебного факультета, доцент;

от Челноковой Ольги Германовны – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Чугаева Юрия Петровича – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, профессор.

В отзывах на автореферат отмечено, что диссертационная работа Хохловой Юлии Юрьевны имеет большое практическое значение для фтизиатрии, т.к. каждый вывод в данной работе дает возможность повысить эффективность лечения больных туберкулезом детей в наиболее сложных ситуациях при этом минимизирует риски развития нежелательных побочных

эффектов. Автором убедительно доказана возможность успешного излечения туберкулеза у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в короткие сроки с дифференцированным подходом по возрасту и распространению процесса. Укороченные курсы лечения во фтизиопедиатрической практике очень важны, так как уменьшается психологическая травма у детей и родителей, а также повышается приверженность к лечению. Несомненной также является экономическая составляющая преимуществ использования укороченных режимов лечения с уменьшением количества противотуберкулезных препаратов, по сравнению с используемыми стандартами.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. В отзыве Челноковой О.Г. имеется предложение: учитывая актуальность проблемы, рекомендуется более широкое издание результатов данной работы в виде методических пособий на Российском уровне и внедрение в клинические рекомендации и стандарт диагностики и лечения туберкулеза у детей.

Все рецензенты пришли к выводу, что согласно данным автореферата, диссертационная работа Хохловой Юлии Юрьевны соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Выбор официальных оппонентов обусловлен сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии. 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/hohlova-yuliya-yurevna/>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан и клинически апробирован способ формирования режима химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции, заключающийся в дифференцированном выборе количества противотуберкулезных препаратов в стартовой комбинации и продолжительности лечения в зависимости от степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

предложены научно обоснованные критерии выбора режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции с использованием в стартовой комбинации при «малых формах» 3-4 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена лекарственная чувствительность у источника инфекции; при ограниченных процессах – 4-5 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена лекарственная чувствительность у источника инфекции, в течение 3-6 месяцев, с переходом на 3-4 препарата в фазу продолжения; при распространенных процессах использование не менее 5 противотуберкулезных процессов, к которым сохранена лекарственная чувствительность у источника инфекции, в течение 3-6 месяцев, с последующим переходом на 4 препарата.

доказана эффективность и безопасность использования предложенных дифференцированных подходов к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей с различной распространенностью туберкулезного процесса из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции

введены критерии степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки: процессы с малой, умеренной и значительной степенью распространенности, соответствующие клиническим понятиям «малые формы», ограниченные и распространенные процессы. Кроме того, введены клиничко-лабораторные и рентгенологические критерии, позволяющие определять длительность химиотерапии с различной по распространенности степенью туберкулезного процесса у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана эффективность предложенных дифференцированных подходов к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции с учетом распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции на основании отсутствия рецидива заболевания через 1-3 года после завершения курса лечения;

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы стандартные клиничко-лабораторные, рентгенологические и кожно-иммунологические методы обследования пациентов. Также впервые применены разработанные критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Проведено катamnестическое наблюдение за пациентами, после окончания основного курса химиотерапии через 1-3 года с целью оценки эффективности предложенных режимов химиотерапии.

изложены доказательства целесообразности дифференцированных подходов к проведению химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей с различной распространенностью туберкулезного процесса из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, основанных на выборе количества противотуберкулезных препаратов,

длительности интенсивной фазы и общей продолжительности лечения, что позволило сократить сроки лечения, в первую очередь, у пациентов с «малыми формами» до $8,5 \pm 0,4$ мес. и ограниченными процессами до $10,0 \pm 0,3$ мес., а также при распространенных процессах до $16,0 \pm 0,7$ мес. с эффективными результатами лечения, подтвержденными отсутствием рецидива заболевания через 1-3 года после завершения химиотерапии;

раскрыты критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, соответствующие «малым формам», ограниченным и распространенным процессам;

изучены структура клинических форм туберкулезного процесса органов дыхания, фазы туберкулезного процесса и клинико-лабораторные проявления заболевания у детей из очагов с различными результатами микробиологического исследования мокроты у источника инфекции;

проведена модернизация оценки эффективности применяемых режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции на основании изучения ближайших (к окончанию основного курса химиотерапии) и отдаленных (через 1-3 года после завершения курса химиотерапии) результатов наблюдений. Эффективность применяемых режимов доказана отсутствием рецидивов заболевания через 1-3 года после завершения основного курса лечения.

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

разработаны и внедрены: научно-обоснованные критерии оценки степени распространенности специфического процесса по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, получен патент на изобретение «Способ дифференцированной оценки степени распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза» (патент на изобретение № 2694201 от 09.07.2019г.).

Разработан и запатентован «Способ формирования режима химиотерапии первичного внутригрудного туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции» (патент на изобретение № 2704816 от 31.10.2019г.) Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» и лекционный материал Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»;

определены перспективы практического использования разработанных дифференцированных подходов к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей с различной распространенностью туберкулезного процесса из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции. Перспективы применения разработанных подходов в дальнейшем могут заключаться в использовании предложенных режимов во фтизиопедиатрической практике, так как позволяют осуществлять персонализированный подбор лекарственной терапии для конкретного пациента, снизить риск развития нежелательных побочных реакций, сократить срок пребывания ребенка в стационаре;

созданы научно-обоснованные критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, позволяющие формировать режимы химиотерапии, ориентированные на конкретного пациента.

представлены рекомендации по формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции с учетом распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности возбудителя у источника инфекции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном по количеству клиническом материале.

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенного в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе существующих принципов химиотерапии туберкулеза, предусматривающих назначение стандартных режимов, единых для всех возрастных групп;

использованы литературные данные по изучению различных клинико-лабораторных и рентгенологических исследований по течению туберкулезного процесса у детей и сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено, что получены новые подходы в оценке степени распространенности туберкулезных процессов у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, разработаны принципиально новые дифференцированные подходы к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, на основании степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности возбудителя у источника инфекции.

использованы современные рекомендации доказательной медицины. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2007, а также с помощью критерия хи-квадрата Пирсона (χ^2), t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования, создания электронной база данных, самостоятельной оценке степени распространенности туберкулезного процесса у детей с последующим выбором режима химиотерапии по разработанным критериям, проведением анализа эффективности лечения и

переносимости противотуберкулезных препаратов, осуществлением вызова пациентов на обследование после завершения курса химиотерапии, личном участии в проведении и анализе результатов катамнестических обследований пациентов.

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 научной специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Хохловой Ю.Ю. на тему: «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – оптимизация химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя МБТ у источника инфекции путем разработки дифференцированных подходов к формированию режимов химиотерапии с учетом степени распространенности туберкулезного процесса, имеющей важное значение для развития медицинской науки и фтизиатрии в частности.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Хохловой Ю.Ю. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

На заседании 30 июня 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Хохловой Юлии Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17 , против – 0, недействительных бюллетений – 0.

Председатель диссертационного совета Д 001.052.01,

созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,

доктор мед. наук, профессор

Эргешов Атаджан Эргешович



Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.052.01,

созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,

доктор мед. наук

Юхименко Наталья Валентиновна

30 июня 2020 г.