

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 27 декабря 2022 г., протокол № 51.

О присуждении Колесниковой Анастасии Тимуровне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Совершенствование подходов диагностики туберкулеза в пульмонологической практике» по специальности 3.1.26. Фтизиатрия принята к защите 25 октября 2022 г. (протокол заседания № 35) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. № 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Колесникова Анастасия Тимуровна, 21 августа 1994 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила лечебный факультет Самарского государственного медицинского университета.

В 2022 году окончила очную аспирантуру на базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета.

Работает врачом-пульмонологом в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Самарской области Самарская городская больница №4, Пульмонологическое отделение №1 и по совместительству -

ассистентом кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ .

Диссертация выполнена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарского государственного медицинского университета Минздрава России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Бородулина Елена Александровна, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Марьяндышев Андрей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой.

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Казань, в своём положительном отзыве, подписанным Визелем Александром Андреевичем, д.м.н., профессор, кафедрой фтизиопульмонологии, заведующий указала, тема диссертационной работы актуальна и соответствует современной стратегии

Российской Федерации и ВОЗ, направленной на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом во всем мире. Выявление туберкулеза у пациентов, в том числе с ВИЧ-инфекцией, поступающих в пульмонологическое отделение, является важной задачей, которую постоянно приходится решать в практической деятельности.

Диссертационное исследование Колесниковой Анастасии Тимуровны обладает научной новизной. Соискателем показано, что метод микроскопии мокроты с окраской по Цилю-Нильсену, применяемого в диагностическом минимуме первичного обследования пациента, отличается низкой информативностью. Выявление кислотоустойчивых микобактерий составляет 18,2%. Тест с аллерген туберкулезным рекомбинантным у пациентов, имеющих общие анамнестические, социальные и рентгенологические данные в дифференциальной диагностике пневмонии и туберкулеза легких по чувствительности превосходит результат бактериоскопии в 3 раза. У пациентов с положительным результатом пробы с Диаскинтестом и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6% случаев установлено наличие ДНК МБТ в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.

Значимость результатов диссертационного исследования для развития соответствующей отрасли науки:

Научно-практическая значимость диссертации наглядна и очевидна. Она определяется двумя кардинальными моментами. Во-первых, данные, полученные в ходе ее выполнения, могут быть применены в пульмонологической практике, в обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией;

Во-вторых, соответствует стратегии по ликвидации туберкулеза. На основании предложенного автором алгоритма обследования пациентов и программы расчета вероятности туберкулеза для персонального компьютера, появилась возможность оперативно диагностировать туберкулез в первые дни госпитализации в пульмонологический стационар. Все позиции,

касающиеся диагностики туберкулеза, поднятые в диссертации, имеют широкий выход в медицинскую практику.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы:

Основные результаты диссертации и практические рекомендации необходимо внедрять в практическую работу лечебных учреждений общей лечебной сети, а именно пульмонологических и терапевтических отделений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе циклов по фтизиатрии, а также на курсах повышения квалификации врачей-пульмонологов, терапевтов, фтизиатров.

Замечаний по диссертационной работе не возникло.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационное исследование Колесниковой Анастасии Тимуровны на тему: «Совершенствование подходов диагностики туберкулеза в пульмонологической практике», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фтизиатрии, повышение качества и сокращение сроков диагностики туберкулеза с помощью использования картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF в пульмонологической практике.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Колесниковой Анастасии Тимуровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.26. Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены и утверждены на заседании заседания кафедры фтизиопульмонологии «Казанский государственный медицинский университет» (протокол № 452 от «15» ноября 2022 г.). Отзыв утверждён Проректором, доктором медицинских наук, профессор Абдулганиева Д.И.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 9 работ. Имеет 2 свидетельства о регистрации программы ЭВМ и 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных. Общий объём публикаций составил 46 страниц (6,98 у.п.л.) и содержит 80% авторского вклада.

Основные положения диссертации доложены на 14 научно-практических конференциях и конгрессах.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению эффективности диагностики туберкулеза в пульмонологической практике и разработке новых подходов с применением молекулярно-генетических методов.

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. Бородулина Е.А., Колесникова А.Т. (Шубина А.Т.), Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении // Туберкулез и болезни легких. 2018. № 5 Т96. С. 22-27
2. Бородулина Е.А., Колесникова А.Т. (Шубина А.Т.), Бородулина Э.В., Зельтер П.М., Маткина Т.Н. Сложности выявления туберкулеза участковым

терапевтом в период эпидемии гриппа (клинический случай) // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10. № 3. С. 151-156.

3. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Колесникова А.Т. (Шубина А.Т.), Поваляева Л.В., Вдоушкина Е.С. Новые возможности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении стационара // Пульмонология. 2019. Т. 29. № 3. С. 321-326.

4. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С. Колесникова А.Т. (Шубина А.Т.), Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Врач. 2020 №1 Т31, С.37-43

5. Колесникова А.Т. (Шубина А.Т.), Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез легких в пульмонологической практике // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41. № 3. С. 78-84.

6. Кузнецова А.Н., Колесникова А.Т. (Шубина А.Т.) Организационные подходы по сокращению сроков диагностики туберкулеза в пульмонологических отделениях. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2021. № S1. С. 71-72.

На диссертацию и автореферат Колесниковой А.Т. поступили 5 отзывов, все отзывы положительные:

от Морозовой Татьяны Ивановны – доктор медицинских наук, профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, заведующий кафедрой фтизиатрии;

от Пьянзовой Татьяны Владимировны – доктор медицинских наук, доцент, Кемеровский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии;

от Челноковой Ольги Германовны – доктор медицинских наук, Ярославский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии;

от Тарасовой Людмилы Геннадьевны – доктор медицинских наук, доцент, Астраханский государственный медицинский университет, доцент кафедры фтизиатрии;

от Казимировой Натальи Евгеньевны – доктор медицинских наук, профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

Авторы отзывов отмечают, что в диссертации рассмотрена проблема диагностики туберкулеза в пульмонологической практике с учетом высокого риска распространения ВИЧ-инфекции. Автор на основании многофакторного (кластерного) анализа подтвердила объективные трудности диагностики туберкулеза и пневмонии в практике пульмонолога, получены новые данные по сохранению проблемы диагностики туберкулеза в 30% случаев при использовании традиционных методов обследования больных. Автором впервые показан приоритет метода идентификации ДНК МБТ Gene Xpert MTB/RIF в диагностике туберкулеза в общей лечебной сети при обследовании групп высокого риска среди пациентов с заболеваниями органов дыхания.

На основании глубокого математического анализа с использованием современных пакетов статистической обработки, автором была разработана программа ЭВМ «Прогноз вероятности туберкулеза», которая поможет врачу общего профиля быстро выстроить алгоритм с применением «дорогостоящих» методик, что позволит установить диагноз туберкулез с вероятностью 95,7% в группах высокого риска в первые сутки.

Значительно повышает значимость диссертационного исследования проведенный экономический анализ эффективности применения картриджной технологии Gene Xpert MTB/RIF в первый день поступления пациента в пульмонологический стационар, показавший уменьшение стоимости затрат на выявление случая туберкулеза в 2,75 раза.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется. Критических замечаний нет.

В отзыве на автореферат Морозовой Т.И. в качестве пожелания отмечено «.....В разделе научная новизна не следует акцентировать внимание

на доказательстве недостаточной диагностической эффективности метода микроскопии мокроты с окраской по Циль-Нильсену и на том, что туберкулез выявляется в основном у пациентов молодого трудоспособного возраста, имеющих социально-отягощенный анамнез, среди которых – большой процент с ВИЧ-инфекцией, так как данные положения давно изучены и известны».

На основании анализа результатов диссертационного исследования, изложенных в автореферате все авторы отзывов делают заключение о том, что диссертационная работа Колесниковой Анастасии Тимуровны, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача современной фтизиатрии по повышению эффективности диагностики туберкулеза в пульмонологической практике путем разработки новых подходов с применением картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF. Полученные автором результаты вносят вклад в развитие фтизиатрии и имеют существенное практическое значение для здравоохранения. Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны применимые в клинической практике пульмонологических отделений новые подходы к диагностике туберкулеза

путем разработки научно-обоснованных алгоритмов комплексного обследования с применением картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным;

предложена математическая модель дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии (прогноз вероятности туберкулеза «ПВТ»), которая позволяет установить диагноз туберкулез на этапе поступления пациента в пульмонологическое отделение с вероятностью 95,7% в группах высокого риска в первые сутки;

доказано, что применение в диагностическом минимуме картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным увеличило выявление туберкулеза в первые дни на 70% по сравнению с традиционными методами, что в итоге снизило материальные затраты почти в три раза; подозрение на туберкулез формируется у лиц при локализации изменений в нижней доле у 15% и легочной диссеминации 19%, в возрасте $37 \pm 10,05$, $p=0,066$, у мужчин, $p=0,799$, при наличии отягощающих социальных факторов $p=0,485$, ВИЧ - инфекции, $p=0,974$, ПИН $p=0,304$, пребывание в СИЗО, $p=0,866$ и показателях гемограммы: отсутствие воспалительных изменений, снижение уровня лимфоцитов ($18,06 \pm 0,50$) и лейкоцитов ($6,40 \pm 0,30$);

введены новые подходы к дифференциальной диагностике туберкулеза и внебольничной пневмонии, соответствующие стратегии по ликвидации туберкулеза с применением элементов искусственного интеллекта и современных молекулярно-генетических и иммунологических методов;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что туберкулез и пневмония в современных условиях, особенно при наличии ВИЧ-инфекции имеют общие факторы риска, что объективно затрудняет и, в ряде случаев, делает невозможной диагностику при использовании стандартного диагностического минимума. Доказано, что у пациентов с внебольничной пневмонией в возрасте до 40 лет, при наличии

ВИЧ-инфекции, гепатита и в анамнезе потребления инъекционных наркотиков, нахождения в местах лишения свободы, даже при отсутствии воспалительных изменений в общем клиническом анализе крови и отрицательных результатах бактериоскопии мокроты на МБТ, необходимо проводить углубленное обследование на туберкулез, в том числе с помощью разработанного алгоритма «прогноза вероятности туберкулеза».

применительно к проблематике диссертации результативно:

использован комплекс современных базовых клинических, микробиологических, иммунологических, культуральных и молекулярно-генетических методов исследования;

изложены доказательства эффективности применения предложенного автором алгоритма обследования пациента с подозрением на туберкулез в клинической практике пульмонологических отделений;

раскрыты клинико-лабораторные особенности течения туберкулёза, осложняющие дифференциальную диагностику с внебольничной пневмонией;

изучена эффективность применения катриджной технологии GeneXpert MBT/RIF в диагностическом минимуме общей лечебной сети при подозрении на туберкулез;

проведена модернизация подхода к проведению диагностических обследований с включением в алгоритм катриджной технологии GeneXpert MBT/RIF, что позволило в реальной клинической практике оценить эффективность, как каждого метода обследования, так и их комплексной оценки.

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

разработаны и внедрены научно-обоснованные алгоритмы комплексного обследования в пульмонологической практике для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза лёгких и пневмонии;

определены перспективы использования разработанных алгоритмов в практику пульмонологических отделений, включения в клинические рекомендации по обследованию пациентов с пневмонией при наличии факторов риска по туберкулезу, а также в программу обучения студентов на кафедрах фтизиатрии и последипломного обучения врачей-фтизиатров, врачей-пульмонологов РФ;

создана модель расчета прогноза вероятности туберкулеза, включающая стандартный набор обследования, на основе которого обосновывается назначение картриджной технологии GeneXpert MBT/RIF;

представлен пошаговый алгоритм действий на этапе первичного обследования пациента с оценкой целесообразности и необходимости применения картриджной технологии GeneXpert MBT/RIF до начала антибиотикотерапии с целью повышения эффективности дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показаны результаты исследования в различных условиях;

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

идея базируется на анализе имеющейся клинической практики диагностики туберкулеза в общей лечебной сети;

использованы литературные данные по дифференциальной диагностике туберкулеза и внебольничной пневмонии и сопоставлены 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 с использованием разработанных алгоритмов;

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

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: от разработки концепции работы и дизайна исследования, изучения и анализа научной литературы по избранной теме, постановки цели и задач исследования, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, формировании базы данных, статистической обработке данных до интерпретации полученных результатов и подготовки их к публикации.

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.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания. Соискатель Колесникова А.Т. ответила на все задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Колесниковой А.Т. на тему: «Совершенствование подходов диагностики туберкулёза в пульмонологической практике» полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (редакция от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

На заседании 27 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи по повышению эффективности диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких и пневмонии в пульмонологической практике путем разработки и применения научно-обоснованного алгоритма комплексного обследования больных с применением катриджной технологии GeneXpert MBT/RIF и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на этапе поступления пациента в пульмонологическое отделение, имеющей существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности, присудить Колесниковой Анастасии Тимуровне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета 24.1.264.01
Эргешов Атаджан

Учёный секретарь
диссертационного совета 24.1.264.01
Юхименко Наталья Валентиновна

27.12.2022 г.

