

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 кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 08 декабря 2020, № 45.

О присуждении Фроловой Ксении Сергеевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Профилактика, выявление и лечение туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа», по специальности: 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки), принята к защите 15 июля 2020 г. (протокол заседания № 32) 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 Фролова Ксения Сергеевна, 1984 года рождения.

В 2007 г. соискатель окончила Российский государственный медицинский университет по специальности «лечебное дело».

Работает заведующей туберкулезным легочным отделением №3 клиники №1 и по совместительству научным сотрудником отдела мониторинга туберкулеза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-

практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертация выполнена в туберкулезном легочном отделении №3 клиники №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель:

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.

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ростов-на-Дону, кафедра туберкулеза, 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, г.Саратов в своём положительном отзыве, 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 выявлены ранее неизученные особенности клинических проявлений туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника и разработан алгоритм фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Получены новые данные о степени риска развития туберкулеза при использовании разных препаратов ингибиторов ФНО-альфа. Впервые установлено, что результаты пробы с АТР не зависят от предшествующей иммуносупрессии, тяжести состояния больного, но зависят от наличия туберкулеза в анамнезе и посттуберкулезных рентгенологических изменений, что обосновывает возможность применения кожной пробы с АТР как критерия назначения превентивной противотуберкулезной терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Результаты диссертационного исследования позволили автору разработать комплекс мероприятий по своевременному выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами группы ингибиторов ФНО-альфа, что имеет большое значение для практической медицины.

Ведущая организация отмечает, что выводы и результаты диссертационного исследования Фроловой К.С. могут использоваться фтизиатрами, пульмонологами, гастроэнтерологами, проктологами, врачами общей практики.

Результаты проведенного исследования имеют не только практическое, но и теоретического значение и могут быть представлены в лекционном материале при проведении семинарских занятий на студенческих кафедрах и

на кафедрах постдипломного образования в учреждениях профессионального медицинского образования.

По результатам проведённого анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что 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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, является завершённой 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-альфа, что имеет важное значение для фтизиатрии, гастроэнтерологии и колопроктологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму клинических исследований, научно-методическому уровню диссертационная работа Фроловой Ксении Сергеевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», (Постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Фролова Ксения Сергеевна заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены и утверждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» МЗ РФ (протокол № 5 от 10 ноября 2020 года). Отзыв утверждён и.о. проректора по научной работе, к.м.н. Федонниковым А.С.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы, в том числе 3 статьи в журналах из международной базы данных Скопус. Результаты диссертации включены в Методические рекомендации №133 Департамента здравоохранения города Москвы «Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации №133», подготовленные Московским научно-практическим центром борьбы с туберкулезом в 2019 г. Соискателем размещены тезисы в материалах 3 всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Общий объём публикаций составил 79 страниц (6,74 у. п. л.) и содержит 70% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены совершенствованию фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

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. Фролова К. С. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНО-альфа / К. С. Фролова, С. Е. Борисов // Колопроктология. - 2018. - №1 (63). - с. 49-56.
2. Фролова К. С. Мониторинг латентной туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО- α / К. С. Фролова, С. Е. Борисов // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2020. - №1. - с. 20-25.
3. Фролова К. С. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа. / К. С. Фролова, С. Е. Борисов, О. М. Слуцкая // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2018. - №2 - с. 31-41.
4. Гунтупова Л. Д. Микобактериальная инфекция при иммуносупрессии / Л. Д. Гунтупова, Ю. З. Зюзя, К. С. Фролова, С. Е. Борисов, А. В. Филиппов / Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2018. - №1 - с. 63-64.

На автореферат диссертации Фроловой К.С. поступило 5 отзывов:

от Шелыгина Юрия Анатольевича, Академика РАН, профессора – Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих», руководитель;

от Старшиновой Анны Андреевны, д.м.н. – Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, начальник управления научными исследованиями;

от Костенко Николая Владимировича - д.м.н., Астраханский ГМУ, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии;

Визеля Александра Андреевича - д.м.н., профессор, Казанский ГМУ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии;

от Барышниковой Лады Анатольевны - д.м.н., Самарский ГМУ, доцент кафедры педиатрии, заместитель главного врача по медицинской части «Самарский ОКПТД»

Все отзывы положительные.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю нет.

Анализ отзывов на автореферат диссертации Фроловой Ксении Сергеевны показал, что все рецензенты пришли к единому заключению, о том, что диссертационная работа соискателя, выполненная на актуальную тему, обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью, соответствует требованиям, предъявляемым к работам 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 у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по 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/frolova-kseniya-sergeevna/>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан научно обоснованный алгоритм фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, позволяющий снизить риск развития туберкулеза на фоне биологической терапии в 2 раза;

предложены комплексный подход к обследованию на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника, перед назначением и в ходе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа; оригинальные научные суждения о взаимосвязи риска развития туберкулеза с

непосредственным иммуносупрессивным действием ингибиторов фактора некроза опухоли альфа.

доказана диагностическая значимость комплексного обследования на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника, которым показана терапия биологическими препаратами, включающее скрининговое обследование перед назначением и регулярный мониторинг один раз в шесть месяцев в ходе лечения данными препаратами с применением рентгенологического исследования и проведением иммунологических проб на туберкулез; эффективность проведения превентивного противотуберкулезного лечения как основного мероприятия по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у данной группы больных при выявлении показаний (положительная реакция на пробу с АТР, выраженная положительная и гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и наличие посттуберкулезных изменений);

введен новый подход к обследованию на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника, которым показано лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана необходимость длительного фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа с проведением регулярного обследования на туберкулез и комплекса профилактических мероприятий по показаниям.

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

изложены данные о фоновой распространенности туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника до начала

биологической терапии. Установлена сравнительно небольшая распространенность посттуберкулезных изменений (3,2%) и латентной туберкулезной инфекции (2,5%). Туберкулез развился на фоне лечения ингибиторами ФНО- α в 3,1% случаев. На один случай заболевания приходилось 49,3 человеко/лет лечения инфликсимабом, 68,0 человеко/лет лечения цертолизумаба пеголом, 414,0 человеко/лет лечения адалимумабом.

раскрыты возможности и результаты иммунологических методов обследования на туберкулез - пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у больных воспалительными заболеваниями кишечника, проведен их сравнительный анализ. На скрининге положительный результат пробы с АТР выявлен у 3,7% обследованных, а пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л – у 28,8% обследованных при критерии соответствия = 0,37. При учете только выраженных положительных и гиперергических результатов проб коэффициент соответствия повысился до 0,62. На фоне лечения ингибиторами ФНО- α конверсия пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечена у 13,0% обследованных, конверсия пробы с АТР – у 6,3%. При этом обосновано применение пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л с учетом выраженных и гиперергических результатов последней как критериев к назначению превентивной противотуберкулезной терапии.

изучены клинико-лабораторные проявления и рентгенологические особенности туберкулезного процесса, развившегося у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Активный туберкулез на фоне биологической терапии развился в 3,1% случаев. Отмечены случаи с чертами первичного процесса и классические варианты, характерные для пациентов без иммуносупрессии. Лечение туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника было высоко эффективным, несмотря на тяжелую сопутствующую патологию и высокий риск непереносимости ряда противотуберкулезных препаратов;

проведена модернизация алгоритма обследования больных воспалительными заболеваниями кишечника, которым показана терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, заключающаяся в проведении скрининга и регулярного мониторинга туберкулезной инфекции на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа с назначением превентивной противотуберкулезной терапии и ориентировкой на иммунологические пробы (положительная реакция на пробу с АТР или выраженные положительные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л) с учетом дополнительных факторов риска (сведения о туберкулезе в анамнезе, наличие посттуберкулезных изменений).

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

разработан и внедрен алгоритм фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, с применением комплекса современных диагностических методов в практическую деятельность ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»;

определены перспективы практического применения алгоритма фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника, разработанных автором методов диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа;

создана модель практических рекомендаций для фтизиатрического сопровождения больных воспалительными заболеваниями кишечника;

представлены тактические решения в отношении профилактики туберкулеза и снижения риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа у больных воспалительными заболеваниями кишечника, которые внедрены в практику ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

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

теория согласуется с опубликованными клиническими работами по теме диссертации и смежными областями науки, и построена на проверяемых данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе достаточного количества литературных данных, анализе клинической практики обследования и ведения больных воспалительными заболеваниями кишечника, которым показано лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, обобщения мирового опыта в области профилактики и диагностики туберкулеза при проведении биологической терапии;

использованы отечественные и мировые литературные данные по оценке риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, а также публикации результатов изучения патогенеза иммунодефицита на фоне применения иммуносупрессивных препаратов у больных с различной иммуноопосредованной патологией, в том числе больных воспалительными заболеваниями кишечника;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные по подходам к фтизиатрическому сопровождению больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, в условиях эпидемической ситуации по туберкулезу в России;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, что послужило залогом корректного статистического анализа

данных с применением параметрической и непараметрической статистики и графического представления результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической и научно-исследовательской работе на всех этапах процесса - от разработки идеи исследования и проектирования протоколов, разработки и заполнения базы данных, клинического обследования больных, до статистического анализа материала, обсуждения, интерпретации данных и подготовки к публикации материалов исследований.

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

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование 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», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по совершенствованию фтизиатрической помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, за счет разработки научно-обоснованного алгоритма фтизиатрического сопровождения, включающего обследование на туберкулез с применением комплекса современных диагностических методов и превентивное противотуберкулезное лечение по показаниям, которая имеет важное значение для развития медицинской науки, и фтизиатрии в частности.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, теоретической и практической значимости представленная диссертация 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» полностью соответствует пунктам 9, 10 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 г. №335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - «Фтизиатрия» (медицинские науки).

На заседании 08 декабря 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Фроловой Ксении Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 20 человек (15 чел. - очное участие; 5 чел. – дистанционное участие), из них 7 докторов наук по специальности 14.01.16 – «Фтизиатрия» участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, 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. Юхименко Наталья Валентиновна



08.12.2020 г