

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.264.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета
от 14 марта 2023 г., протокол № 5

О присуждении Таххан Абдулраззак, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови» по специальности 3.1.26. Фтизиатрия принята к защите 13.12.2022 г. (протокол заседания № 48) 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. N. 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 Таххан Абдулраззак, 13.07.1977 года рождения.

В 2003 г. соискатель окончил лечебный факультет федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский

университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2010 г. Таххан А. окончил очную аспирантуру на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет».

Работает заведующим клинико-диагностической лабораторией в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ярославской области «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница» и по совместительству, ассистентом кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет».

Диссертация выполнена на кафедре фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент, Челнокова Ольга Германовна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет», кафедра фтизиатрии, заведующий.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, Баранов Андрей Анатольевич - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет», кафедра поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий;

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.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, в своем положительном отзыве, подписанном Мордык Анной Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных заболеваний, заведующий, указала, что тема диссертационной работы актуальна. В настоящее время нерешенными остаются вопросы диагностики остроты прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулёза лёгких при выявлении. Перспективным являются разработка подходов к выбору патогенетической терапии, включая иммунотерапию, позволяющие повысить эффективность лечения данного контингента больных. Выбранная тематика и дизайн исследования, представленные в диссертационной работе Таххан А., являются актуальными, современными, представляют интерес в научном плане и являются перспективными для практического применения.

Диссертационное исследование Таххан А. обладает научной новизной. Впервые установлено влияние остропрогрессирующих процессов на эпидемиологическую ситуацию и результаты лечения

впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на примере Ярославской области в течение последних 10 лет.

Впервые разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики и лечения острого прогрессирования заболевания у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких на основании повышения уровня неоптерина и RANTES, а также применения индивидуальной схемы патогенетической терапии в зависимости от уровня данных показателей.

Значимость результатов диссертационного исследования для развития науки и практики:

Диссертантом доказана информативность определения содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови для оценки остроты деструктивного туберкулеза. Данные показатели предложены как новые критерии диагностики остроты прогрессирования при выявлении больных деструктивным туберкулезом, что имеет важное научное и практическое значение. Автором доказан выраженный эффект от дифференцированного применения иммунотерапии с учётом механизма действия препаратов и исходных нарушений, что целесообразно применять в лечении больных остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулёза.

В результате исследования автором был создан научно-обоснованный алгоритм диагностики и лечения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза, что имеет важное практическое значение для повышения эффективности лечения данной категории больных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы:

Основные результаты диссертации, практические рекомендации могут быть широко использованы в практической работе врачей фтизиатров. Рекомендуется внедрять результаты данной диссертационной работы в стационары противотуберкулезных организаций, что повысит

качество оказания медицинской помощи больным туберкулезом и улучшит эффективность лечения впервые выявленных больных с деструкциями.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии при подготовке врачей фтизиатров.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям. В отзыве ведущей организации подробно дан анализ диссертации по главам. Замечаний и вопросов по диссертационной работе не возникло.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационное исследование Таххан А. на тему: «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови» по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по совершенствованию диагностики острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза и повышению эффективности лечения больных туберкулёзом путём разработки и применения научно-обоснованного алгоритма диагностики и лечения, включающая оценку содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови больных и индивидуального применения иммунопротекторов, что имеет существенное значение для медицинской науки, в том числе фтизиатрии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842

(редакция от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Таххан Абдулраззак, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от «02» февраля 2023 г.). Отзыв утверждён Ливзан Марией Анатольевной, доктором медицинских наук, профессором, членом-корр. РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертационного исследования, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Основные положения диссертации доложены на 4 научно-практических конференциях и конгрессах. Общий объём публикаций составил 33 страницы (3,8 у.п.л.) и содержит 90% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких в зависимости от коррекции содержания неоптерина и RANTES с помощью индивидуального применения иммуномодуляторов.

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. Таххан, А. Содержание неоптерина и RANTES в сыворотке крови у больных деструктивным туберкулёзом лёгких /Абдулраззак Таххан, О.Г. Челнокова // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. – S 1. - С. 80-81.

2. Челнокова, О.Г. Излечение стероидного деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий у больной с ревматоидным артритом / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан, Е.В. Караганова, Е.Н. Поршнева // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – Москва. – 2020. - №1. - С. 67-71.

3. Челнокова, О.Г. Особенности диагностики и эффективность лечения деструктивного туберкулеза легких в когорте впервые выявленных больных / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан // Современные проблемы науки и образования. - 2022.- №1. – С. 65-73.

4. Челнокова, О.Г. Содержание неоптерина и RANTES в сыворотке крови больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан // Врач. - 2022.- №2. - С. 56-60.

5. Челнокова, О.Г. Повышение эффективности лечения больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с помощью коррекции содержания неоптерина и RANTES / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан // Вестник ЦНИИТ. - 2022.- №3. - С. 88-96.

На диссертацию и автореферат Таххан А. поступили 3 отзыва, все отзывы положительные:

от Великой Ольги Викторовны – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиатрии;

от Казимировой Натальи Евгеньевны – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии;

от Шурыгина Александра Анатольевича – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

Авторы отзывов отмечают, что диссертационная работа посвящена актуальной проблеме – поиску новых критериев диагностики остроты течения туберкулёзного процесса и одновременно повышению эффективности лечения больных туберкулёзом с деструктивными инфильтративными и диссеминированными процессами. Автором четко поставлена цель исследования. Дизайн исследования логично позволил достигнуть основной цели работы и достоверно обосновать полученные результаты. Выводы отражают результат исследования и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают из результатов работы, актуальны для врачей фтизиатров. Их внедрение позволит повысить эффективность терапии туберкулёза.

Автореферат построен классически, имеет традиционные разделы, отражает суть диссертационного исследования, написан хорошим литературным языком. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется.

В отзыве Шурыгина Александра Анатольевича результаты исследования предложено оформить в виде методических рекомендаций для врачей фтизиатров.

На основании анализа результатов диссертационного исследования, изложенных в автореферате, авторы отзывов делают заключение о том, что диссертационная работа Таххан Абдулраззак, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей научную новизну и большое практическое значение для фтизиатрии, соответствует требованиям, установленным в п.9 и 10 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г №842, а её автор заслуживает присвоения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается 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:

разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики острого прогрессирования заболевания у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с использованием оценки содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES, а также пути повышения эффективности лечения данной категории больных с применением индивидуальной схемы патогенетической терапии с дифференцированным использованием

иммунотерапии - при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) глутамил-цистеинил-глицин динатрия.

предложены оригинальные научные суждения об улучшении диагностики остроты течения и повышения эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с помощью оценки содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES, как интегральных показателей иммунитета и остроты воспаления, что легло в основу разработанных индивидуальных подходов к применению патогенетической терапии и позволило повысить эффективность лечения больных с остро прогрессирующим течением по закрытию полостей распада и достижению излечения в 4,6 раза с 19% до 87%.

доказано, что высокий уровень содержания неоптерина более 26,5 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл являются достоверными диагностическими критериями острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза у больных с ВИЧ – негативным статусом и при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии. У больных с предшествующей заболеванию туберкулезом иммуносупрессивной терапии и распространенным туберкулезным процессом может наблюдаться низкое содержание неоптерина менее 9,6 нмоль/л при сохранении диагностического уровня RANTES более 83387 пг/мл. Содержание неоптерина и RANTES положительно коррелируют с площадью инфильтрации и размерами деструкции в легких. Положительная корреляционная зависимость наблюдалась между повышением неоптерина и высокими значениями СОЭ и СРБ. Подобная зависимость установлена для RANTES и СОЭ.

Применение индивидуализированной патогенетической терапии с использованием при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина

(менее 9,6 нмоль/л) глутамил-цистеинил-глицин динатрия приводит к восстановлению показателей неоптерина до $13,68 \pm 2,12$ нмоль/л и $12,86 \pm 4,19$ нмоль/л, RANTES до $70245,36 \pm 8722,16$ пг/мл и $68298,13 \pm 6857,94$ пг/мл в течение 6 месяцев у больных с признаками острого прогрессирования. При отсутствии иммунотерапии неоптерин и RANTES оставались существенно повышены - $19,71 \pm 4,12$ нмоль/л и $77180,91 \pm 5951,03$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Улучшение лабораторных показателей коррелирует с положительными результатами лечения и достижением излечения в течение 24-36 месяцев в 87% случаев у больных при использовании иммунокоррекции против 19% у больных контрольной группы без использования иммунокоррекции.

введены новые диагностические критерии остроты течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза – повышение содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказано, что на эпидемиологический процесс и низкие результаты лечения больных туберкулезом в Ярославской области оказывают существенное влияние деструктивные остропрогрессирующие инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких. Выявлено, что в 38,4% случаев были трудности определения остроты прогрессирования инфильтративного и диссеминированного туберкулеза. Доказано также, что у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с деструкциями при выявлении заболевания в сыворотке крови увеличено содержание неоптерина RANTES. Выявлена прямая корреляция между высоким уровнем неоптерина и RANTES с остротой прогрессирования туберкулеза. Полученные данные позволили отнести высокий уровень неоптерина и RANTES к дополнительным критериям диагностики острого прогрессирования деструктивных форм. Сохранение повышенного уровня неоптерина и RANTES у больных остропрогрессирующим деструктивным инфильтративным и

диссеминированным туберкулезом легких через 6 месяцев лечения коррелировало с замедленной инволюцией процесса и неблагоприятными результатами лечения, что свидетельствует о необходимости проведения иммунокоррекции при выявлении признаков острого прогрессирования. Доказано диагностическое значение неоптерина и RANTES для определения фазы острого прогрессирования у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких и необходимость применения патогенетической терапии для их коррекции, что позволяет повысить эффективность лечения данной категории больных.

применительно к проблематике диссертации результативно:

использован комплекс современных базовых клинических, микробиологических, иммунологических и других лабораторных, а также медико-статистических методов исследования;

изложены доказательства эффективности применения предложенного автором алгоритма диагностики острого прогрессирования заболевания и индивидуализированных подходов к лечению, который позволил повысить результаты лечения остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких с достижением излечения в течение 24-36 месяцев в 87% случаев у больных при использовании иммунокоррекции против 19% у больных контрольной группы без использования иммунокоррекции.

раскрыты клинико-лабораторные показатели, которые отражают состояние иммунитета и уровень воспаления в сыворотке крови больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких;

изучены уровни содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с признаками и без признаков острого прогрессирования;

проведено совершенствование подхода к диагностике острого прогрессирующего специфического процесса и выбора тактики лечения у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких.

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

разработаны и внедрены научно-обоснованный алгоритм комплексной диагностики острого прогрессирующего и выбора тактики лечения у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких;

определены перспективы использования разработанного алгоритма в практику фтизиатрических отделений, включения в клинические рекомендации по обследованию больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких, а также в программу обучения студентов на кафедрах фтизиатрии и последипломного обучения врачей- фтизиатров РФ;

создана модель эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови;

представлены пошаговый алгоритм действий при диагностике острого прогрессирующего специфического процесса у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких.

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 практике диагностики острого прогрессирования специфического процесса у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких;

использованы литературные данные по диагностике и лечению остропрогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких 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 лечебных 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 участии в выборе темы исследования и планировании работы. Соискателем самостоятельно изучена литература по теме исследования. Соискателем лично выполнено научное исследование, в том числе определения содержания RANTES и неоптерина в сыворотке крови больных, а также биохимические исследования, сбор клинических и учет лабораторных данных. Соискателем лично проведен анализ результатов исследования, сделаны выводы, написаны статьи по теме диссертации и диссертация с авторефератом. Внедрение результатов исследования осуществлено лично соискателем. Диссертация и автореферат написаны соискателем лично.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования,

непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линией, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Таххан А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Таххан А. на тему «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия 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 наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

На заседании 14 марта 2023г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи - совершенствование диагностики острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких и повышение эффективности лечения путем разработки и применения научно - обоснованного персонализированного алгоритма диагностики и дифференцированного применения иммунотерапии остропрогрессирующих форм (гамма-D-глутамил-триптофан натрия и глутамил-цистеинил-глицин динатрия) с использованием показателей неоптерина и RANTES, что имеет существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности, присудить Таххан А. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Эргешов Атаджан

Учёный секретарь
диссертационного совета

Юхименко Наталья Валентиновна



14.03.2023