

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная Беляевой Екатериной Николаевной на тему "Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя " по специальности 14.01.16 «фтизиатрия» (медицинские науки)

Защита диссертации Беляевой Екатериной Николаевной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной на тему: "Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя " по специальности 14.01.16 "фтизиатрия" (медицинские науки) состоялась 26 июня 2018 года, протокол №8. Решением диссертационного совета Д 208.092.01 Беляевой Е.Н. присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – "фтизиатрия" (медицинские науки). Присутствовало 18 членов диссертационного совета, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.16 "фтизиатрия", из 21 человека, входящих в состав совета.

Список членов диссертационного совета, присутствовавших на заседании
при защите диссертации

1. Яблонский Петр Казимирович (председатель совета)	доктор медицинских наук	14.01.17
2. Виноградова Татьяна Ивановна (ученый секретарь)	доктор медицинских наук	14.01.16
3. Акопов Андрей Леонидович	доктор медицинских наук	14.01.17
4. Ариэль Борис Михайлович	доктор медицинских наук	14.01.16
5. Браженко Николай Андреевич	доктор медицинских наук	14.01.16
6. Вишневский Аркадий Анатольевич	доктор медицинских наук	14.01.17
7. Гришко Алевтина Николаевна	доктор медицинских наук	14.01.16
8. Довгалюк Ирина Федоровна	доктор медицинских наук	14.01.16
9. Зильбер Эльмира Курбанкадиевна	доктор медицинских наук	14.01.16
10. Кондакова Марина Николаевна	доктор медицинских наук	14.01.16
11. Марьяндышев Андрей Олегович	доктор медицинских наук	14.01.16
12. Мосин Игорь Валентинович	доктор медицинских наук	14.01.17
13. Мушкин Александр Юрьевич	доктор медицинских наук	14.01.17
14. Олейник Владимир Васильевич	доктор медицинских наук	14.01.17
15. Павлова Мария Васильевна	доктор медицинских наук	14.01.16
16. Пантелеев Александр Михайлович	доктор медицинских наук	14.01.16
17. Сердобинцев Михаил Сергеевич	доктор медицинских наук	14.01.17
18. Соколов Евгений Георгиевич	доктор медицинских наук	14.01.17

Результаты тайного голосования: за – 18 человек, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.092.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «САНКТ- ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 26.06.2018 года № 8

О присуждении Беляевой Екатерине Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» по специальности 14.01.16 – фтизиатрия принята к защите 24.04.2018 года (протокол заседания №6) диссертационным советом Д 208.092.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4) приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105 н/к от 11.04. 2012 г. с внесением изменений в состав приказами № 574 н/к от 15.10.2014 г. и № 1192н/к от 06.12.2017 г.

Соискатель Беляева Екатерина Николаевна, 1983 года рождения.

В 2007 году соискатель окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Петрозаводский государственный университет» лечебный факультет по специальности «лечебное дело». Работает в должности заведующей отделением №1 терапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя Санкт-Петербургского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская туберкулезная больница №2» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга с января 2015 года по настоящее время. Работает по совместительству младшим научным сотрудником в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2013 года по настоящее время.

Диссертация выполнена в отделении терапии туберкулеза легких федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Старшинова Анна Андреевна, федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Морозова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, институт дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая кафедрой;

Мишин Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном Комиссаровой Оксаной Геннадьевной, доктором медицинских наук, заместителем директора по научной и лечебной работе, указала, что диссертация Беляевой Е.Н. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи повышения эффективности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Отмечено, что результаты диссертации Беляевой Е.Н. целесообразно применять в практической деятельности противотуберкулезных учреждений для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании фтизиатрии студентам медицинских ВУЗов, клиническим ординаторам и слушателям курсов переподготовки и усовершенствования врачей. По своей актуальности, практической значимости, новизне полученных результатов, объему и репрезентативности материала, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.16 – фтизиатрия. Отзыв по диссертации Беляевой Екатерины Николаевны обсужден на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций, протокол № 5 от 22.05.2018 года, утвержден директором - доктором медицинских наук, профессором Эргешовым Атаджаном Эргешовичем. Отзыв положительный, вопросов, критических замечаний не содержит.

Соискатель имеет 24 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы: 1 - в журнале "Практическая медицина" (с соавторами, общий объем 6 страниц, авторский вклад - 3,5 страницы); 1 – в "Журнале инфектологии" (индексируется в международной базе «Scopus», с соавторами, общий объем 6 страниц, авторский вклад - 3 страницы); 1 - в журнале «Медицинский альянс» (с соавторами, общий объем 6 страниц, авторский вклад –3,5 страницы). 12 работ опубликовано в материалах научно-практических мероприятий, в том числе российских - 8, с международным участием и зарубежных - 2. В опубликованных соискателем работах в полной мере изложены основные результаты диссертации. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем, в диссертации отсутствуют. Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Эволюция фтизиатрии - поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза / А.А. Старшинова, М.В. Павлова, П.К. Яблонский, Н.В. Сапожникова, Т.И. Виноградова, И.В. Чернохаева, **Е.Н. Беляева** // Практическая медицина. - 2014. - №7 (83). - С. 127-132.

2. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* / **Е.Н. Беляева**, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедяева, М.М. Назаренко, Н.В. Сапожникова, А.А. Старшинова// Журнал инфектологии. - 2017. - Т. 9, № 4. - С. 31-36.

3. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / **Е.Н. Беляева**, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова, М.М. Назаренко, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2017. - №4. – С.51-56.

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

1. Мордык Анны Владимировны - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии и фтизиохирургии, заведующая кафедрой;

2. Коломиеца Владислава Михайловича - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической аллергологии и фтизиопульмонологии, профессор кафедры;

3. Данцева Владимира Викторовича - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой.

Все поступившие отзывы положительные, вопросов и критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их достижениями и большим опытом работы в рассмотренной в диссертации области фтизиатрии, наличием публикаций в ведущих рецензируемых научных изданиях, посвященных проблеме повышения эффективности комплексной химиотерапии туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также полученными согласиями на рецензирование и оппонирование данной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея повышения эффективности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, базирующаяся на учете факторов экзогенной интоксикации и приверженности пациентов к лечению, а также применения в интенсивной фазе полихимиотерапии отечественного противотуберкулезного препарата тиюреидоиминотетилпиридиния перхлората (Трр) в течение восьми месяцев;

предложен оригинальный научный подход к назначению тиюреидоиминотетилпиридиния перхлората (Трр) в схемах лечения туберкулеза легких у пациентов с ШЛУ МБТ в зависимости от величины туберкулостатической активности крови, значения которой отражают потенцирующий или антагонистический эффект взаимодействия Трр с противотуберкулезными препаратами;

доказана перспективность включения Трр в схемы лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ микобактерий в течение восьми месяцев интенсивной фазы химиотерапии в комбинации с другими противотуберкулезными и антибактериальными препаратами, что позволяет в половине случаев получить прекращение бактериовыделения и у каждого третьего пациента - закрытие полостей распада;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана эффективность и безопасность применения тиюреидоиминотетилпиридиния перхлората в комплексе с препаратами первого, второго и третьего рядов, что позволило рекомендовать назначение Трр как для лечения пациентов с ШЛУ МБТ в течение восьми месяцев интенсивной фазы химиотерапии, так и подготовки пациентов к хирургическому этапу лечения;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс социологических, клинических, микробиологических, биохимических, лучевых методов;

изложены доказательства необходимости учета факторов экзогенной интоксикации, а также назначения Трр в зависимости от величины показателей туберкулостатической пробы с целью улучшения результатов лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ;

раскрыты основные факторы, определяющие низкую эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: неэффективные курсы полихимиотерапии на предшествующих этапах лечения, низкая приверженность к терапии, влияние факторов экзогенной интоксикации, что в совокупности приводит к развитию более тяжелого течения заболевания;

изучен спектр нежелательных явлений у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при назначении Трр в течение восьми месяцев в

интенсивной фазе химиотерапии. Показано, что на фоне применения Трр отмечались нежелательные явления легкой и средней степеней тяжести в виде аллергических реакций (40,0%), нейротоксических явлений (40,0%) и гипотиреоза (25,0%). При этом доказана сопоставимая частота регистрации нежелательных явлений у пациентов, получавших схемы химиотерапии с включением Трр и без его назначения.

проведена модернизация схемы полихимиотерапии туберкулеза легких с ШЛУ МБТ в течение интенсивной фазы с включением Трр в комбинации с противотуберкулезными препаратами первого, второго и третьего ряда с учетом определения туберкулостатической активности крови больных.

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

разработаны и внедрены новые схемы комплексного лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ с применением Трр в клиническую практику работы ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2», ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ ЛО "Сланцевская МБ", а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первого СПб ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;

определены перспективы использования во фтизиатрической практикеновых схем комплексного лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ с применением Трр в течение восьми месяцев интенсивной фазы путем оценки факторов экзогенной интоксикации и значений туберкулостатической активности крови;

создана модель эффективного применения знаний об особенностях социального статуса больных, а также фармакодинамических свойств Трр (возможное потенцирующее или антагонистическое взаимодействие с противотуберкулезными препаратами, проявление нежелательных эффектов) для определения тактики комплексной химиотерапии туберкулеза с ШЛУ МБТ;

представлены рекомендации, направленные на дальнейшее совершенствование технологий лечения туберкулеза легких у больных с ШЛУ МБТ, учитывающие особенности назначения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в схемах химиотерапии и возможности появления изменений со стороны щитовидной железы, нейротоксических, аллергических и гематологических нарушений, которые могут быть включены в федеральные клинические рекомендации по фтизиатрии;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы получены в лицензированном государственном медицинском учреждении на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость исследований в различных условиях;

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

идея базируется на обобщении отечественного и зарубежного опыта по вопросу лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ;

использованы данные отечественной литературы по эффективности химиотерапии больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, которые были 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 о факторах, определяющих низкую эффективность лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ, а также по эффективности и безопасности применения нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в течение восьми месяцев в комбинации с другими препаратами, применяемыми в схеме лечения впервые выявленных пациентов с ШЛУ МБТ;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, а именно в анализ включены результаты ретроспективно-проспективного когортного рандомизированного исследования с участием 171 пациента с лекарственной устойчивостью МБТ, подтвержденной этиологическими методами. Статистическая обработка данных проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica 7.0 и методов параметрической и непараметрической статистики, что обеспечивает достоверность и надежность результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической и научно-исследовательской работы на всех этапах исследования - от разработки идеи и дизайна исследования, заполнения баз данных, проведении анализа отечественной и зарубежной научной литературы, в осуществлении ведения и обследования 171 пациента со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

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

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, выполненная Беляевой Е.Н., представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной задачи - повышения эффективности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий путем назначения тиоуреидоиминотилпиридиния перхлората в схеме полихимиотерапии с учетом оценки факторов экзогенной интоксикации и определения туберкулостатической активности крови, что имеет существенное значение для развития фтизиатрии, соответствует критериям пункта 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 26 июня 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Беляевой Е.Н. ученой степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.16 «фтизиатрия», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СОВЕТА
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА,
Директор ФГБУ «СПб НИИФ»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



П.К. Яблонский
П.К.ЯБЛОНСКИЙ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
доктор медицинских наук, профессор

Т.И. Виноградова

Т.И.ВИНОГРАДОВА

28.06.2018