

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Маниной Верой Владимировной на тему «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии» по специальностям 14.01.16 «фтизиатрия» и 14.01.09 «инфекционные болезни» (медицинские науки)

Защита диссертации Маниной Верой Владимировной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной на тему: «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии» по специальностям 14.01.16 «фтизиатрия» и 14.01.09 «инфекционные болезни» (медицинские науки) состоялась 19 декабря 2017 года, протокол №12. Решением диссертационного совета Д 208.092.01 Маниной В.В. присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – «фтизиатрия» и 14.01.09 «инфекционные болезни» (медицинские науки). Присутствовало 22 члена диссертационного совета, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.16 «фтизиатрия» и 3 доктора наук по специальности 14.01.09 «инфекционные болезни» из 24 человек, входящих в состав совета, из них дополнительно введены на одно заседание 3 человека.

Список членов диссертационного совета, присутствовавших на заседании при защите диссертации

1. Яблонский Петр Казимирович (председатель совета)	доктор медицинских наук	14.01.17
2. Елькин Алексей Владимирович (заместитель председателя совета)	доктор медицинских наук	14.01.17
3. Виноградова Татьяна Ивановна (ученый секретарь)	доктор медицинских наук	14.01.16
4. Акопов Андрей Леонидович	доктор медицинских наук	14.01.17
5. Ариэль Борис Михайлович	доктор медицинских наук	14.01.16
6. Баласанянц Гоар Сисаковна	доктор медицинских наук	14.01.16
7. Браженко Николай Андреевич	доктор медицинских наук	14.01.16
8. Гришко Алевтина Николаевна	доктор медицинских наук	14.01.16
9. Довгалюк Ирина Федоровна	доктор медицинских наук	14.01.16
10. Иванов Александр Константинович	доктор медицинских наук	14.01.16
11. Кондакова Марина Николаевна	доктор медицинских наук	14.01.16
12. Марьяндышев Андрей Олегович	доктор медицинских наук	14.01.16
13. Мосин Игорь Валентинович	доктор медицинских наук	14.01.17
14. Мушкин Александр Юрьевич	доктор медицинских наук	14.01.17
15. Олейник Владимир Васильевич	доктор медицинских наук	14.01.16
16. Павлова Мария Васильевна	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
19. Тарасов Виктор Алексеевич	доктор медицинских наук	14.01.17
Доктора наук по специальности 14.01.09 «инфекционные болезни» (медицинские науки)		
20. Буланьков Юрий Иванович	доктор медицинских наук	14.01.09
21. Гусев Денис Александрович	доктор медицинских наук	14.01.09
22. Жданов Константин Валерьевич	доктор медицинских наук	14.01.09

Результаты тайного голосования: за – 21 человек, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

**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 МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 19 декабря 2017 года № 12

О присуждении Маниной Вере Владимировне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии» по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни принята к защите 16 октября 2017 г., протокол №10 диссертационным советом Д 208.092.01 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), созданным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04. 2012 г., с внесением изменений в состав приказом № 574н/к от 15.10.2014 г.

Соискатель Манина Вера Владимировна, 1983 года рождения.

В 2009 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «лечебное дело». С 2012 по 2016 годы проходила обучение в заочной аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.01.16 - фтизиатрия. Работает врачом-фтизиатром в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер №12» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга с 2011 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.

Научные руководители: доктор медицинских наук Старшинова Анна Андреевна, федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник;

доктор медицинских наук Пантелеев Александр Михайлович, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра социально-значимых инфекций, профессор.

Официальные оппоненты:

Зими́на Вера Николаевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, профессор;

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и

благополучия человека, специализированный научно-исследовательский отдел эпидемиологии и профилактики СПИД, ведущий научный сотрудник 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 заключении, подписанном Романовым Владимиром Викторовичем, доктором медицинских наук, профессором, отдел фтизиатрии, заведующий, указала, что диссертационная работа Маниной Веры Владимировны на тему: «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни по своей актуальности, методическому и научному уровню, новизне полученных данных и их практической значимости является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной задачи в области фтизиатрии и практического здравоохранения в части повышения эффективности своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием иммунологических тестов, имеющей важное социально-экономическое значение, что соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни. Материалы исследования могут быть использованы в образовательном процессе кафедр высших и средних учебных заведений при обучении по специальности "фтизиатрия", а также по программам послевузовского и дополнительного профессионального образования (в лекционном процессе, при проведении практических занятий, при подготовке учебно-методических материалов). Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в практике работы фтизиатров противотуберкулезных учреждениях России. Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций (протокол № 10 от 27 октября 2017 года), утвержден директором федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций доктором медицинских наук, профессором Эргешовым Атаджаном Эргешовичем. Отзыв положительный, не содержит вопросов, критических замечаний.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 4 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях: 3 - в журнале «Туберкулез и болезни легких» (с соавторами, общий объем 10 страниц, авторский вклад - 3,5 страницы); 1 - в журнале "Журнал инфектологии" (индексируется в международной базе «Scopus») с соавторами, общий объем 5 страниц, авторский вклад - 3 страницы). В других рецензируемых научных изданиях, входящих в базу РИНЦ, опубликованы 2 работы, в том числе 1 - в журнале "Туберкулез и социально значимые заболевания" (с соавторами, общий объем 5 страниц, авторский вклад - 2,5 страницы); 1 работа - в журнале "Фтизиатрия и пульмонология" (с соавторами, общий объем 13 страниц, авторский вклад - 4 страницы). 5 работ опубликовано в материалах зарубежных (2) и российских (3) научно-практических мероприятий, в том числе с международным участием.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев, **В.В. Манина**, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №9.- С.52-53.
2. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев, Е.В. Васильева, **В.В. Манина**, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова // Журнал инфектологии. - 2015. - Т.7, №3. - С.126-131.

3. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев, **В.В. Манина**, Е.В. Истомина, Д.Н. Афонин, В.Ю. Журавлев // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016. - 94(8).- С.14-22.
4. Иммунологические методы у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммуносупрессии / **В.В. Манина**, А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев, В.Ю. Журавлев, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Е.Н. Беляева, М.В. Павлова // Туберкулез и болезни легких. – 2015.- №7.- С.-87-88.

На автореферат диссертации поступили 3 отзыва от:

- 1) Тюльковой Татьяны Евгеньевны – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- 2) Данцева Владимира Викторовича - доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;
- 3) Нечаева Виталия Владимировича - профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО " Северо-западного государственного университета им. И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, вопросов и критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью и достижениями в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России и за рубежом.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, позволившая расширить границы применения иммунологических тестов нового поколения (кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QuantiFERON®-TB Gold (QFT) и ELISPOTa) в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции с учетом различного уровня иммуносупрессии;

предложена оригинальная научная гипотеза о возможности повышения эффективности диагностики туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции с за счет дифференцированного подхода в применении иммунологических тестов нового поколения (АТР, QFT, ELISPOTa) с учетом уровня CD4-лимфоцитов;

доказана высокая информативность ELISPOTa (79,4%) и QFT (73,8%) в определении активности туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции - на 30% выше пробы с АТР и на 50% - пробы Манту с 2 ТЕ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано отсутствие прямой корреляционной зависимости результатов IGRA – тестов (ELISPOTa и QFT) с уровнем CD4 – лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что дает возможность применять эти тесты для определения наличия туберкулезной инфекции даже на фоне выраженной иммуносупрессии. Показатели кожных проб (АТР и Манту с 2 ТЕ) имеют обратную корреляционную зависимость с уровнем иммуносупрессии на фоне ВИЧ-инфекции.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс клинических, рентгенологических, этиологических и иммунологических методов, что позволило впервые на статистически значимом материале получить сравнительную характеристику диагностической чувствительности и специфичности иммунологических тестов (пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QuantiFERON®GoldELISA и ELISPOTa) при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции.

изложены факты и доказательства в пользу необходимости дифференцированного подхода в применении аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР), QuantiFERON®GoldELISA и

ELISPOТа в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом иммуносупрессии;

раскрыты новые возможности ранней диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением иммунологических тестов нового поколения в зависимости от иммуносупрессии: пробы с АТР - только при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, IGRA – тесты (ELISPOТ или QFT) необходимы при уровне CD4-лимфоцитов менее 349 кл/мкл;

изучены клинические, лабораторные, рентгенологические и иммунологические данные у больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции и на фоне ВИЧ, что позволило выявить особенности результатов кожных проб и иммунологических тестов *in vitro*. Доказана прямая корреляционная связь ($r = +0,8$) между положительными результатами теста ELISPOТа и наличием туберкулезной инфекции. Показана низкая специфичность пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции. Применение пробы с АТР у пациентов с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4 – лимфоцитов менее 349 кл/мкл может приводить к получению ложноотрицательных результатов.

Проведена модернизация алгоритма ранней диагностики туберкулезной инфекции с включением иммунологических тестов нового поколения (АТР, QFT, ELISPOТа) на фоне ВИЧ-инфекции, который определяет дифференцированный подход в выборе тестов с учетом уровня иммуносупрессии, позволяет своевременно направить на обследование к фтизиатру пациентов с высоким риском развития активного туберкулеза и обоснованно назначить превентивный курс терапии при выявлении латентной туберкулезной инфекции.

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

разработан и внедрен в клиническую практику противотуберкулезных диспансеров г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», а также в учебный процесс кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России алгоритм ранней диагностики туберкулезной инфекции с включением иммунологических тестов нового поколения (АТР, QFT, ELISPOТа) на фоне ВИЧ-инфекции (имеются акты внедрения);

определена возможность применения иммунологических тестов нового поколения (АТР, QFT, ELISPOТа) у пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом различного уровня иммуносупрессии;

создана система практических рекомендаций, направленная на повышение эффективности ранней диагностики туберкулезной инфекции без ВИЧ-инфекции с применением любого иммунологического теста нового поколения (пробы с АТР, ELISPOТа или QFT), а также возможность выявления активности туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции с учетом различного уровня иммуносупрессии с дифференцированным подходом в выборе иммунологических тестов нового поколения;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию диагностики туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции на основе разработанного алгоритма с применением иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, ELISPOТа или QFT).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании;

теория построена на проверяемых научных фактах и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении отечественного и зарубежного опыта по вопросу применения иммунологических тестов в диагностике туберкулеза и ВИЧ-инфекции;

использованы сравнения авторских данных и результатов, ранее полученных отечественными и зарубежными специалистами, по рассматриваемой тематике диссертации;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по применению иммунологических тестов у

пациентов с ВИЧ-инфекцией или в диагностике туберкулезной инфекции в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

использованы современные методики сбора и обработки информации, а именно в анализ включены результаты сравнительного одномоментного исследования с включением 241 человека в возрасте от 18 до 75 лет, среди которых - 124 пациента с верифицированным туберкулезом легких, в том числе с ВИЧ-инфекцией, а также лица, живущие с ВИЧ-инфекцией (n=50), и здоровые лица (n=60). Статистическая обработка данных проведена с использованием лицензионных статистических программ и адекватных методов математического анализа, что обеспечивает валидность результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования, разработке гипотезы, дизайна исследования, постановке цели и задач, в непосредственном участии в комплексном обследовании, в том числе в выполнении иммунологических тестов (пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР, IGRA- тестов), ведении всех пациентов, включенных в исследование, обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 –фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни, выполненная Маниной В.В., представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной задачи - повышения эффективности диагностики туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции с учетом различного уровня иммуносупрессии с применением иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, ELISPOта и QFT), 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 19 декабря 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Маниной В.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.16 «фтизиатрия» и 3 доктора наук по специальности 14.01.09 «инфекционные болезни», участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета (из них дополнительно введены на разовую защиту – 3 человека), проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

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



П.К.ЯБЛОНСКИЙ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
доктор медицинских наук, профессор

Т.И.Виноградова Т.И.ВИНОГРАДОВА

20.12.2017