

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Петр Казимирович Яблонский



2017г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения» выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с набором клинического материала в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5», амбулаторно-поликлиническом отделении и в отделении детской фтизиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Ананьев Семен Михайлович являлся аспирантом очной формы обучения по клиническому направлению федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (сроки обучения 01.09.2013 - 31.08.2016 гг.).

Ананьев Семен Михайлович, 1980 года рождения, в 2003 году закончил Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую академию по специальности «педиатрия», прошел клиническую интернатуру по специальности «фтизиатрия» в

Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова. С 2010 года по настоящее время работает врачом-фтизиатром в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 31.08.2016 г. федеральным государственным бюджетным учреждением «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.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы.

Диссертация Ананьева С.М. является научно-квалификационной работой, в которой достигнута цель исследования по улучшению диагностики латентной туберкулезной инфекции с применением иммунологических тестов нового поколения, выявлением наиболее значимых факторов риска в развитии туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией и с усовершенствованием алгоритма ранней диагностики туберкулезной инфекции в условиях общей лечебной сети и противотуберкулезного диспансера. Полученные результаты имеют существенное значение в развитии фтизиатрии.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Тема и план диссертации утверждены на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 28.01.2014 года). Исследование одобрено решением независимого этического комитета при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 8.4 от 17.01.14 г.).

Ананьевым С.М. самостоятельно был проведен поиск и анализ литературы, определена цель, поставлены задачи работы, сформулирован дизайн исследования. Автор участвовал во всех этапах выполнения диссертационной работы, осуществлял клиническое обследование, стационарное, поликлиническое и амбулаторное ведение больных, включенных в исследование согласно критериям включения, Ананьев С.М. выполнил набор клинического материала и статистическую обработку данных, а также их

интерпретацию. Фрагмент работы по изучению особенностей иммунологических показателей у здоровых детей с латентной туберкулезной инфекцией и у больных туберкулезом выполнен на базе лаборатории иммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации совместно с заведующей лабораторией, к.м.н. Якуновой О.А. Лично автором были проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация материала, представленного в диссертации. При непосредственном участии автора подготовлены основные публикации и сделаны доклады на научно-практических мероприятиях.

Разработанные автором теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в результате выполненного исследования, вносят существенный вклад в решение проблемы своевременного выявления латентной туберкулезной инфекции у вакцинированных БЦЖ детей с положительными результатами по пробе Манту с 2 ТЕ в условиях общей лечебной сети и дальнейшего наблюдения пациентов в противотуберкулезных учреждениях с учетом факторов риска по развитию заболевания.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Анализ научной литературы был проведен на основе формально-логических методов исследования с учетом доказательности имеющихся публикаций.

Для решения задач исследования использован комплекс аналитических методов: медико-социологический, аналитический, математико-статистический, графико-аналитический, контент-анализ, последовательно используемых в соответствии с решаемыми задачами, создана математическая модель, а также проведен дискриминантный анализ информативности разработанного алгоритма диагностики латентной туберкулезной инфекции в условиях общей лечебной сети. Все результаты исследования получены с использованием сертифицированного оборудования.

Исследование проведено на репрезентативной выборке с использованием в зависимости от решаемых задач, -убрать как ретроспективного, так и проспективного сравнительных исследований клинических групп. Общая выборка, включающая 624 вакцинированных БЦЖ детей с положительными результатами пробы Манту с 2 ТЕ, которые были обследованы и наблюдались в условиях ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5» и амбулаторно-поликлинического отделения ФГБУ «СПб НИИФ»

Минздрава России, сформирована путем сплошного набора материала на основании критериев включения в период с 2013 по 2015 гг..

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и демо-версии программ Graph Pad Prizm 6 и Graph Pad Prizm 7.0. Средние значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для оценки взаимосвязей между признаками использовались таблицы сопряженности с применением критерия согласия Пирсона. Также использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$ и более. Также проводился расчет показателей относительного риска (RR), отношения шансов (odds ratio (OR)) и доверительного интервала (95%CI).

Для оценки информативности алгоритма с помощью дискриминантного анализа была построена диагностическая модель латентной туберкулезной инфекции у детей в общей лечебной сети и в условиях противотуберкулезного диспансера, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda: 35392 approx. $F(28,986) = 23,978$ $p < 0,00011$.

Далее всем детям было проведено комплексное обследование с включением дополнительных иммунологических методов, а также углубленного лучевого и лабораторного обследований диагностического материала.

Научная новизна.

Впервые на статически значимом материале установлено, что в условиях массовой вакцинации против туберкулеза и при низкой информативности пробы Манту с 2 ТЕ латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) выявляется при применении пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) при низкой, средней и гиперергической чувствительности к туберкулину в 14,3%, в 21,4% и в 25,0% случаев соответственно.

Также была определена группа детей с ожирением и аллергической патологией, у которых в 50-60% случаев по пробе с АТР могут быть получены ложноположительные результаты, что требует применения у них альтернативных методов - IGRA – тестов (QFT и ELISPOTa).

Наиболее значимыми факторами риска по развитию туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией являются контакт с больным туберкулезом (RR = 1,55), наличие сопутствующей патологии (RR = 1,36) и отсутствие курса превентивной терапии (RR = 1,45).

Латентная туберкулезная инфекция и активный туберкулез органов дыхания у детей сопровождаются снижением функции нейтрофилов, при этом у детей с ЛТИ отмечается повышение уровня цитокинов (IL-2, IL-4, TNF- α ; IFN- γ), стимулированных специфическим антигеном, и относительного количества CD 25+ и HLA-DR.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования.

На основании полученных данных и результатов проведенного статистического анализа материалов исследования была доказана необходимость применения пробы с АТР в качестве скринингового метода для выявления латентной туберкулезной инфекции в условиях массовой вакцинации детей против туберкулеза. У детей с ожирением и аллергологической патологией при диагностике ЛТИ необходимо применение IGRA-тестов (QFT и ELISPOTa) ввиду высокого риска получения ложноположительных результатов по пробе с АТР.

Дети из контакта с больным туберкулезом, имеющие сопутствующую патологию на фоне ЛТИ, являются группой высокого риска по развитию туберкулезной инфекции, что требует назначения им превентивного курса терапии двумя препаратами на 6 месяцев. Изменение показателей иммунного ответа, характеризующееся снижением уровня цитокинов (IL-2, IL-4, TNF- α ; IFN- γ), стимулированных специфическим антигеном, и относительного количества CD 25+ на фоне незавершенного фагоцитоза может служить дополнительным критерием для назначения превентивного курса терапии у детей с ЛТИ.

Основные положения диссертации внедрены в практику работы амбулаторно - поликлинического отделения ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, противотуберкулезных диспансеров Санкт-Петербурга: ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №12», ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №17, ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5», - в работу противотуберкулезного диспансера Калининграда «Областной противотуберкулезный диспансер» и Мурманска - «Мурманский областной противотуберкулезный диспансер», а также учебной кафедры педиатрии и неонатологии СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова. Материалы работы включены в программу цикла усовершенствования обучения врачей-фтизиатров отдела образования федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

По результатам исследования была опубликована 21 научная работа (11 публикаций - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Министерством образования и науки Российской Федерации, общим объемом 18 страниц (авторский вклад – 15 страниц), 3 публикации - в международных изданиях (авторский вклад – 5 страниц).

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Эффективность применения Диаскинтеста в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей в условиях противотуберкулезного диспансера / Н.В. Корнева, А.А. Старшинова, Ю. Э. Овчинникова, **С.М. Ананьев**, И.Ф. Довгалюк // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, №3. – С. 80.
2. Возможности диагностики латентной туберкулезной инфекции в условиях противотуберкулезного диспансера / **С.М. Ананьев**, Е.В. Зайцева, Н.В. Корнева, А.А. Старшинова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №8. – С. 12.
3. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, Н.В. Корнева, **С.М. Ананьев**, П.В. Гаврилов, О.А. Якунова // Туберкулез и болезни легких.– 2014. – №11. – С. 23-29.
4. Показатели иммунного ответа у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции/ Н.В. Корнева, А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, Ю.Э. Овчинникова, Т.С. Дрозденко, **С.М. Ананьев**, О.А. Якунова, Т.В. Тулякова, В.Ю. Журавлев, П.К. Яблонский // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.– 2015. – №4. – С. 83-86.
5. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с диаскинтестом и компьютерной томографии/ И.Ф. Довгалюк, Н.В. Корнева, А.А. Старшинова, Ю.Э. Овчинникова, **С.М. Ананьев**// Туберкулез и болезни легких.– 2015. – №1. – С. 4-8.
6. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (Т-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом/ А. А. Старшинова, Н. В. Корнева, **С. М. Ананьев**, И.Ф. Довгалюк, Н.И Ильина, М.В. Плахтиенко, Е.М. Бобкевич, Б.В. Пинегин, В.В. Муругин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №7. – С. 133-134.
7. Особенности иммунологических показателей у детей с генерализованным туберкулезом / Корнева Н. В., Старшинова А. А., **Ананьев С. М.**, Довгалюк И. Ф.,

Овчинникова Ю. Э., Ватутина В. В., Якунова О. А.// Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №7. – С. 77-78.

8. Прогностические факторы риска развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией/ Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, С. М. Ананьев, Ю. Э. Овчинникова, И. Ф. Довгалюк// Туберкулез и болезни легких. - 2016. - №6. – С. 14-19.

В опубликованных Ананьевым С.М. работах в полной мере освещены все поставленные задачи: результаты диагностической значимости кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в раннем выявлении туберкулеза, определены наиболее значимые факторы риска по развитию заболевания и выявлены особенности иммунологических параметров у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Личный вклад соискателя в опубликованных в соавторстве работах состоит в постановке задач и в проведении исследований, расчетов, а также в обобщении полученных результатов (№№ работ 1-6), разработке моделей и алгоритмов реализации (№№№ работ 7-9).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II конгрессе «Национальной Ассоциации Фтизиатров» (г. Санкт-Петербург, 2013), на научно-практической конференции «От эпидемиологии к диагностике инфекционных заболеваний: подходы, традиции, инновации», на Всероссийском конгрессе по детским инфекциям (г. Санкт-Петербург, 2014), на Международном конгрессе союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких; на XVIII международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье»; на Днях иммунологии в Санкт-Петербурге (г. Санкт-Петербург, 2015), на VIII съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (г. Ташкент, 2015), на VII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 2015), на X Российском съезде фтизиатров «Туберкулез в России: год 2015» (г. Воронеж, 2015г.), на III, IV и V конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург 2014, 2015, 2016), на Европейском респираторном конгрессе (Амстердам, Нидерланды, 2015); на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (г. Ялта, 2016), на 7-ой конференции Union Europe Region (г. Братислава, 2016).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа Ананьева Сергея Михайловича выполнена в соответствии с паспортом научной специальности 14.01.16 «фтизиатрия» (медицинские

науки) в области исследований по пункту №1 – диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких.

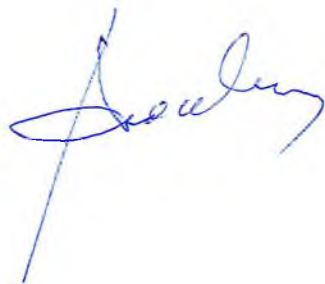
Заключение.

Диссертация «Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения» Ананьева Семена Михайловича оформлена в соответствии с пунктом 24.1 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук и с ГОСТом Р7.0.-2011. Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат». Итоговая оригинальность текста диссертации составила 94,35%.

Диссертация С.М. Ананьева является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, направленной на совершенствование диагностики латентной туберкулезной инфекции с применением иммунологических тестов нового поколения, что имеет существенное значение в развитии фтизиатрии.

Диссертация «Диагностика латентной туберкулезной инфекции с применением иммунологических тестов нового поколения» Ананьева Семена Михайловича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 - «фтизиатрия» (медицинские науки).

Заключение принято на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Присутствовало на заседании 26 человек из 39. Результаты голосования: «за» - 26 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек. (Протокол № 8 от 20 декабря 2016 г.).



Соколов Евгений Георгиевич,
д.м.н., профессор, заместитель директора
по научной работе ФГБУ «СПб НИИФ»
Минздрава России

Подпись Соколовича Евгения Георгиевича заверяю,
начальник отдела кадров
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России

19.01.2017



Л.С. Непряхова

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России)**

Место нахождения: 191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4
ИНН 7815022288
телефон: +7 (812) 579 25 54
E-mail: spbniif_all@mail.ru

исходящий номер 01-16/374 от «16» 12 2016 г.

СПРАВКА

Дана **Ананьеву Семёну Михайловичу** в том, что он обучался в аспирантуре по очной форме на бюджетной основе по специальности «Фтизиатрия» с 01.09.2013г. по 31.08.2016г.

Основание: Приказ о зачислении в аспирантуру № 239 от 30.08.2013 г.

Приказ об окончании аспирантуры № 230 от 30.08.2016 г.

Директор ФГБУ «СПбНИИФ»
Минздрава России



П.К. Яблонский
П.К. Яблонский