

УТВЕРЖДАЮ

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



2018г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с набором клинического материала на базе отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2».

В период подготовки диссертации Беляева Екатерина Николаевна работала младшим научным сотрудником федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Беляева Екатерина Николаевна, 1983 года рождения, в 2007 году окончила Петрозаводский государственный университет, лечебный факультет по специальности «лечебное дело». В 2008 г. окончила интернатуру по специальности «фтизиатрия» на базе ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г. Петрозаводск, где с

2008-2009 гг. работала врачом – фтизиатром на отделении для лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. С 2009 по 2011 гг. проходила клиническую ординатуру на кафедре фтизиатрии ГОУДПО «СПб МАПО». С января 2011 года по декабрь 2011 работала врачом – фтизиатром в отделении терапии туберкулеза легких в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. С января 2011 года по январь 2015г. работала врачом-фтизиатром отделения №7 для лечения легочного туберкулеза у взрослых в ГБУЗ «Городская туберкулезная больница№2». В 2013 году начала свою научную деятельность в качестве младшего научного сотрудника ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. С января 2015 г. по настоящее время работает в должности заведующей отделением терапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя №1 ГБУЗ «Городская туберкулезная больница№2».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 31.05.2017 г. в Первом Государственном Медицинском Университете им. ак. И.П. Павлова.

Научный руководитель: ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук Старшинова Анна Андреевна.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Оценка выполненной соискателем работы.

Диссертация Беляевой Е.Н. является научно-квалификационной работой, в которой достигнута цель исследования по повышению эффективности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Полученные результаты имеют существенное значение для современной фтизиатрии в условиях распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

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 заседания УС №5 от 30 сентября 2014г.). Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (Протокол №28 от 02.12.14).

Беляева Екатерина Николаевна подготовила литературный обзор по теме исследования на основе анализа отечественных и зарубежных литературы баз данных с глубиной поиска десять лет, самостоятельно разработала дизайн исследования, сформулировала его цель и задачи, провела набор клинического материала, анализ данных

лабораторных исследований, а также их статистический анализ. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям включения и исключения. Автор участвовала в разработке и внедрении индексной оценки эффективности лечения туберкулеза легких, провела ее апробацию в подгруппах сравнения у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Освоила методику определения туберкулоstaticической активности крови на фоне полихимиотерапии. Изучила и применила в работе современные методы статистического анализа, что позволило сделать обоснованные выводы. При непосредственном участии автора были подготовлены основные публикации и сделаны доклады на научно-практических мероприятиях различного уровня.

Разработанные автором теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в результате выполненного исследования, вносят существенный вклад в решение проблемы повышения эффективности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий путем выявления факторов, влияющих на низкую эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также внедрения в клиническую практику в схему полихимиотерапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий нового противотуберкулезного препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Результаты получены на основании факторного анализа данных анамнеза, результатов комплексного обследования и эффективности лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Анализ научной литературы был проведен на основе публикаций, представленных в отечественных и международных базах данных, с глубиной поиска десять лет.

Для достижения цели исследования были использованы методы медико-социологического, аналитического, математико-статистического, графико-аналитического анализа, которые последовательно применялись в соответствии с решаемыми задачами. Также была внедрена в практику индексная оценка эффективности терапии туберкулеза легких у больных с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя и рассчитан показатель эффективности лечения туберкулеза легких при включении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в течение восьми месяцев интенсивной фазы полихимиотерапии с применением электронной программы. Все результаты исследования были получены с использованием сертифицированного оборудования в бактериологической лаборатории ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России совместно с к.м.н. В.Ю. Журавлевым. Характеристику воспалительного процесса в сыворотке крови

исследовали совместно с к.б.н. М.Е. Дьяковой и Д.С. Эсмедляевой. Фрагмент работы по анализу результатов туберкулостатической пробы проведен под руководством и с непосредственным участием д.м.н. О.А. Маничевой и к.м.н. Н.В. Сапожниковой.

Ретроспективно-проспективное сравнительное исследование проведено на репрезентативной выборке с включением в анализ 171 больного туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в возрасте от 18 до 65 лет, которые проходили обследование и лечение в противотуберкулезных учреждениях города Санкт-Петербурга (в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, в СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», в СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2») с 2013 по 2016 годы.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился методами параметрической и непараметрической статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Так же были использованы методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Оценивалась частота положительных реакций с расчетом 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При оценке различий качественных признаков использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Производился расчет показателя относительного риска (обозначаемого RR - Relative Risk) и отношения шансов (odds ratio, OR) развития нежелательных явлений. Значимой считалась величина относительного риска более 1,0.

Пациентам был проведен комплекс обследования с включением рентгенологических, бактериологических и молекулярно-генетических методов. Мониторинг и оценка нежелательных явлений в данном исследовании проводились с использованием принятой в международной практике пятибалльной шкалы степени тяжести «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).

Научная новизна.

Впервые определены факторы, влияющие на эффективность полихимиотерапии у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Получены новые данные об эффективности применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в течение восьми месяцев интенсивной фазы в составе комплексной химиотерапии и о влиянии туберкулостатической активности крови на эффективность химиотерапии с применением данного препарата. Впервые представлены сведения о регистрации в 40% случаях нежелательных явлений легкой и средней степени тяжести с

преобладанием токсико-аллергических и нейро-токсических реакций на фоне применения Трр в комбинации с другими противотуберкулезными и антибактериальными препаратами, применяемыми в лечении туберкулеза легких при широкой лекарственной устойчивости возбудителя.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования.

Впервые обоснована и доказана необходимость применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в комбинации с препаратами первого, второго и третьего рядов в схеме химиотерапии у пациентов с ШЛУ МБТ в течение восьми месяцев для повышения эффективности лечения и подготовки пациентов к хирургическому этапу лечения, а также доказана необходимость назначения Трр с учетом туберкулостатической активности крови, значения которой определяют высокую эффективность химиотерапии туберкулеза. Впервые даны рекомендации по повышению эффективности полихимиотерапии туберкулеза легких у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с учетом факторов экзогенной интоксикации и приверженности к лечению. Рекомендовано проведение мониторинга гормонов щитовидной железы, а также наблюдение невролога и эндокринолога при включении Трр в схему терапии в течение интенсивной фазы лечения для предотвращения развития нежелательных явлений.

Основные положения диссертации внедрены в 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 «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

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

По результатам исследования было опубликовано 19 научных работ (4 публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, общим объемом 19 страниц (авторский вклад – 14 страниц), а также 2- публикации в международных изданиях (авторский вклад – 5 страниц)).

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. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлорона) / И.В. Чернохаева, М.В. Павлова, А.А. Старшинова, **Е.Н. Беляева**, Н.В. Сапожникова, П.В. Гаврилов, В.Ю. Журавлев, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Практическая медицина. – 2015. –Т. 1, №3 (88). - С. 81-85.

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

4. 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 альманс. – 2017. - №4. – С.51-56.

В опубликованных Беляевой Е.Н. работах освещены все поставленные задачи: изучены факторы, предрасполагающие к низкой эффективности лечения туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, изучена эффективность применения нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр).

Личный вклад соискателя в опубликованных в соавторстве работах состоит в постановке задач и проведении исследований, расчетов и в обобщении полученных результатов (№№ работ 1-4).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного уровня: на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2015), на VIII Съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015), на VII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015), на VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016); на X Российском съезде фтизиатров «Туберкулез в России: год 2015» (Воронеж, 2015), на II, III, IV и V, VI конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), на 25-ом конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) (Амстердам, 2015), на 26-ом конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) (Лондон, 2016); на 7-ой

конференции Союза по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе (Братислава); на 47-ой конференции Союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Ливерпуль, 2016), на IX Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2017), на окружной научно-практической конференции с Всероссийским и международным участием «Современные технологии комплексной медицинской помощи больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: реализация, развитие, резервы» (Екатеринбург, 2017).

Научная специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Беляевой Екатерины Николаевны выполнена в соответствии с паспортом научной специальности 14.01.16 «фтизиатрия» (медицинские науки) в области исследований по пункту №3 – лечение туберкулеза органов дыхания.

Заключение.

Диссертация «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» Беляевой Екатерины Николаевны 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 92,18%.

Диссертация Беляевой Е.Н. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, направленной на повышение эффективности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий путем выявления факторов, влияющих на низкую эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также внедрения в клиническую практику в схеме полихимиотерапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий нового противотуберкулезного препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр), что имеет существенное значение для современной фтизиатрии.

Диссертация «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» Беляевой Екатерины Николаевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 - «фтизиатрия» (медицинские науки) с учетом высказанных рекомендаций.

Заключение принято на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Присутствовало на заседании 23 человека. Результаты голосования: «за» - 23 человека, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек (Протокол №2 от 27.02.2018г).



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



Федеральное государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Место нахождения: 191036, Санкт-Петербург г, Лиговский пр-кт, дом № 2-4
ИНН 7815022288 КПП 784201001 ОКПО 01425536 ОГРН 1037843004870 Телефон +7 (812) 775-75-55

Исх. № 01-16/177 от "26" 03 2018

СПРАВКА

Дана Беляевой Екатерине Николаевне, 15 декабря 1983 года рождения, в том, что она действительно работает в организации Федеральное государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности Младший научный сотрудник в подразделении "Научные сотрудники" с 11 апреля 2013 г. по настоящее время. Трудовой договор №145/13 от 11 апреля 2013 г. бессрочный, является договором по совместительству.

Справка дана для предъявления по месту требования.

Директор

должность руководителя



П. К. Яблонский

расшифровка подписи