

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01- 07/084-2023

решение диссертационного совета от 14 июня 2023 года № 10

О присуждении Катичевой Анне Викторовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких» в виде рукописи по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, принята к защите 19 апреля 2023 года, протокол №5, диссертационным советом ДСУ 208.001.22 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0866/Р от 18.07.2022г.).

Катичева Анна Викторовна, 1988 года рождения, в 2011 году окончила ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2019 года соискатель кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Катичева Анна Викторовна работала в должности районного врача-фтизиатра в ГБУЗ ЛО «Волховская межрайонная больница» и ассистента кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Катичева Анна Викторовна работает в должности главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Волховская межрайонная больница с января 2023 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких» в виде рукописи по специальности 3.1.26. Фтизиатрия выполнена на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Браженко Ольга Николаевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Елькин Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, заведующий кафедрой

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 кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором Лозовской Мариной Эдуардовной, заведующей кафедрой фтизиатрии указала, что диссертационная работа Катичевой Анны Викторовны «Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – впервые обоснован метод комплексного обследования и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ с использованием контролируемой персонифицированной патогенетической терапии, имеющей существенное значение для фтизиатрии, что соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Катичева Анна Викторовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 0,9 печатных листа; в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях Перечня Сеченовского Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России; 6 работ в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 1 патент на изобретение.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Патент на изобретение № 2717681** Российская Федерация, МПК G01N 33/49 (2006.01) Способ диагностики риска развития сердечно-сосудистых патологий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких **Катичева А.В.**, Браженко Н.А., Браженко О.Н., Чуйкова А.Г.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2019145432, заявл. 26.12.2019, **опубл. 25.03.2020, Бюл. № 9.**
2. Браженко, О.Н. Влияние системного воспалительного ответа на состояние гомеостаза организма и его реактивность у больных туберкулезом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Браженко, А.В. Катичева // **Туберкулез и социально значимые заболевания.** – 2021. – № 2. – С. 38–43.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: кандидата медицинских наук, заместителя главного врача по медицинской части Государственного казенного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер» – Барминой Натальи Александровны; доктора медицинских наук, профессора кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Кондаковой Марины Николаевны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации – Данцева Владимира Викторовича.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области фтизиатрии, имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований диссертационная работа является

одним из первых научных трудов, посвященных повышению эффективности обследования и комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с табакокурением и ХОБЛ с применением персонифицированной патогенетической терапии.

Усовершенствован комплекс лечебно-диагностических мероприятий для больных туберкулезом легких в сочетании с табакокурением и ХОБЛ, с оценкой активности туберкулезного процесса, состояния параметров кардиореспираторной системы и вариантов течения ХОБЛ, уровня маркеров системного воспаления, липидограммы, нарушений гомеостатического равновесия организма и его реактивности по данным клинического анализа, с последующей коррекцией лечения с назначением статинотерапии в индивидуализированной дозировке и метилурацила в режиме адаптогенов. Это способствовало лучшему клинико-рентгенологическому исходу туберкулезного процесса, снижению системного воспаления у 28,9% больных с восстановлением показателей гомеостаза у 50,0% больных. Назначение персонифицированной патогенетической терапии привело к улучшению клинической симптоматики (улучшение общего состояния, уменьшение одышки и интоксикационных проявлений), формированию малых остаточных изменений туберкулеза.

Предложен способ оценки взаимосвязи степеней нарушения показателей гомеостаза, липидного обмена и риска развития сердечно-сосудистых патологий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ, который позволяет скорректировать лечебные мероприятия и снизить риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сочетанной патологией. Глубина нарушения показателей гомеостаза достоверно связана ($p=0,02$) с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти от них. Повышение степени нарушения гомеостаза на каждый последующий уровень повышает риск их развития в 2,72 раза. Включение в комплекс лечения статинов и адаптогенов

повышает эффективность проводимой терапии туберкулеза в сочетании с ХОБЛ в 7,8 раз.

Доказана диагностическая ценность комплексного обследования больных туберкулезом легких на фоне хронической табачной интоксикации и ХОБЛ с определением состояния гомеостатического равновесия организма и его реактивности, которые находятся во взаимосвязи с активностью туберкулезного процесса, выраженностью системного воспаления и отражают состояние функциональных параметров кардиореспираторной системы и особенности течения ХОБЛ.

Усовершенствована методика обследования и лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ с назначением стандартных режимов противотуберкулезной терапии в комплексе с симвастатином и метилурацилом в режиме адаптогена.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о возможностях диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких в сочетании с табакокурением и ХОБЛ.

В исследовании обоснована необходимость комплексного персонифицированного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям у больных туберкулезом легких в сочетании с табакокурением и ХОБЛ.

Определена эффективность применения предложенных в исследовании диагностических методов, с определением состояния гомеостатического равновесия организма, и лечебных мероприятий, с назначением симвастатина и метилурацила. Полученные результаты позволяют сформировать новые подходы в лечении и повысить эффективность проводимой терапии у больных с сочетанной патологией, в зависимости от выраженности системного воспаления и состояния адаптивных механизмов организма.

Применительно к проблематике диссертации было установлено, что сочетание этих заболеваний протекает с более выраженными клиническими проявлениями, функциональными нарушениями кардиореспираторной

системы, высокими рисками развития сердечно-сосудистой патологии, системным воспалительным ответом с повышением С-реактивного белка, изменение липидного профиля и эндотелиальной дисфункцией, нарушениями гомеостатического равновесия организма, неблагоприятным течением, формированием выраженных остаточных туберкулезных изменений и ухудшением качества жизни больных.

По результатам исследования установлено, что применение стандартной противотуберкулезной терапии у больных с сочетанной патологией не приводит к восстановлению функциональных параметров кардиореспираторной системы и гомеостатического равновесия, не подавляет системное воспаление, что определяет формирование выраженных остаточных туберкулезных изменений с усугублением течения ХОБЛ.

По результатам исследования проведена модернизация лечебно-диагностических мероприятий у больных туберкулезом легких в сочетании с табакокурением и ХОБЛ.

Для повышения эффективности лечения пациентов, профилактики рецидивов заболеваний, разработаны и внедрены диагностический и лечебный комплексы, с применением простых и доступных лабораторно-инструментальных методов исследования; стандартная противотуберкулезная терапия дополнена статинотерапией и адаптогеном (метилурацил), что улучшает течение и прогнозы коморбидной патологии – туберкулеза и ХОБЛ.

Определены клинические характеристики туберкулеза и ХОБЛ во взаимосвязи с интенсивностью табакокурения, течением ХОБЛ, функциональными параметрами кардиореспираторной системы, системным воспалением и адаптивными механизмами организма. В исследовании проведена сравнительная оценка исхода заболевания и эффективности проводимой терапии у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации при комплексной терапии с назначением симвастатина и метилурацила в режиме адаптогенов на фоне противотуберкулезной терапии этих больных.

Предложен к использованию способ диагностики риска развития сердечно-сосудистых патологий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (патент № 2717681, 25.03.2020 г.). Данный способ основан на определении степени нарушения гомеостатического равновесия организма (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2017 г.) и состоянии липидного обмена. Разработан алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации. Использование данного алгоритма на госпитальном этапе позволяет оптимизировать диагностические мероприятия и повысить эффективность лечения.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс при чтении лекций, проведении семинарских занятий для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, при обучении клинических ординаторов на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования показала:

идея базируется на проверяемых данных, согласуется с результатами исследований, анализе клинической практики, подтверждается достаточным объемом полученного клинического материала (212 клинических случая, из которых 90 больных туберкулезом легких в сочетании с табакокурением и ХОБЛ) и использованием в работе современных методов обследования больных: протеинограмма с определением уровня С-реактивного белка и белковых фракций крови, липидограмма, компьютерная томография, перфузионная сцинтиграфия легких, комплексная оценка показателей гомеостатического равновесия организма и его реактивности, оценка влияния заболеваний на качество жизни больных, шкалы Score (ESC/EAS Guidelines on management of dyslipidaemia 2019) и ABCD (GOLD, 2023), индекса курения и

степени никотиновой зависимости, применение современной статистической обработки полученных данных.

Больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и табакокурением назначалась противотуберкулезная терапия в комплексе с патогенетической терапией с применением симвастатина ежедневно по уровню дислипидемии и метилурацила в режиме адаптогена по методике О.Н. Браженко (2008).

При обработке результатов исследования использованы современные подходы к выбору дизайна исследования и изучаемых групп, а также необходимые и достаточные методы статистического анализа.

Полученные данные согласуются с результатами исследований, опубликованных в журналах международных баз цитирования. Первичная документация, подготовленная согласно актуальным требованиям, подтверждает достоверность полученных результатов.

Для доказательства достоверности результатов использовались методы медицинской статистики с использованием приложений программного обеспечения SAS 9.4. В исследуемых показателях контрольной группы, группы сравнения и группы на основании частотного анализа были определены параметры распределения. Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с применением критерия Хи – квадрат, точный критерий Фишера, Пирсона и частотного анализа. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп в случае нормального распределения показателей применялся дисперсионный анализ, в случае распределения, отличного от нормального, – критерии Манна-Уитни (при сравнении 2-х групп) и Краскела-Уоллиса (при сравнении 3-х групп). Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Сформулированные выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, в полной мере отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы. По результатам исследования опубликовано 9 работ, в том числе, научные статьи включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России – 2 публикации, публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 6, патент на изобретение – 1.

Теория построена на известных проверяемых данных, определенных глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2023), имеющимися научными исследованиями в области изучения системного воспаления, эндотелиальной дисфункции сосудов, липидного обмена. Идея исследования базируется на разработке кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России по диагностическим критериям гомеостатического равновесия и реактивности организма у больных туберкулезом органов дыхания и методах индивидуализированного восстановления нарушения гомеостаза физическими факторами и фармакологическими препаратами (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2017). В исследовании учитывались результаты исследований плейотропных эффектов статинотерапии и их применение в коррекции патологических проявлений.

Личный вклад соискателя состоит в

самостоятельной разработке основной концепции исследования. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, на основании самостоятельного анализа 198 литературных источников, как отечественных, так и зарубежных.

В самостоятельном определении цели, задач, плана и дизайна исследования, в проведении аналитического обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом с ХОБЛ, оценке состояния кардиореспираторной системы, определении показателей гомеостатического равновесия организма с применением диагностических критериев, проведении лечения, выполнении сбора данных, анализа и интерпретации результатов, формировании выводов.

Степень достоверности полученных результатов определяется обследованием достаточного количества пациентов (212 человек), дизайном исследования, применением современных методов статистической обработки полученных данных и проведением индивидуальной статинотерапии (симвастатин) и патогенетической терапии с применением препарата метилурацил в режиме адаптогенов. Катичевой А.В. были проведены планирование исследования, разработка анкет пациентов, определение комплекса лечебно-диагностических мероприятий.

На основании анализа результатов исследования, соискатель лично подготовила и опубликовала статьи по теме диссертации в научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, был получен патент. Соискатель лично представила результаты исследования на Всероссийских научных конференциях, подготовила и опубликовала тезисы и постерные доклады.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Катичева Анна Викторовна в полной мере ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 14 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – совершенствование комплекса диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких с назначением статинотерапии и патогенетической терапии, имеющей важное значение для фтизиатрии.

Присудить Катичевой Анне Викторовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
Академик РАН, д.м.н.,
профессор

Терновой Сергей Константинович

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н.

Павлова Ольга Юрьевна

«16» июня 2023 года

