

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- 07/195а -2023

решение диссертационного совета от 22 ноября 2023 года № 16

О присуждении Наконечной Софье Левановне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» в виде рукописи по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.21. Педиатрия, принята к защите 18 октября 2023 года, протокол №15/2, 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.).

Наконечная Софья Левановна, 1991 года рождения, в 2016 году окончила ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В 2021 году окончила очную аспирантуру в детско-подростковом отделе на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Наконечная Софья Левановна в настоящее время не работает.

Диссертация на тему: «Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» в виде рукописи по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.21. Педиатрия выполнена в детско-подростковом отделе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Аксенова Валентина Александровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, детско-подростковый отдел, заведующая отделом,

доктор медицинских наук, профессор Мизерницкий Юрий Леонидович, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких, заведующий отделением.

Официальные оппоненты:

Чугаев Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, профессор кафедры,

Мельникова Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии №1, заведующая кафедрой.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном заместителем директора по научной работе, доктором медицинских наук Шварцем Яковом Шмульевичем указала, что диссертационная работа Наконечной Софьи Левановны на тему: «Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких», представления на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством профессора, д.м.н. Аксеновой Валентины Александровны и профессора, д.м.н. Мизерницкого Юрия Леонидовича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – совершенствование выявления туберкулеза у детей с хронической бронхолегочной патологией путем оптимизации обследования с использованием клинико-лабораторных, инструментальных и современных иммунодиагностических методов, 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 (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Наконечная Софья Левановна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия, 3.1.21. Педиатрия.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,8 печатных листа; в том числе 3 статьи Перечня рецензируемых научных изданиях Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 работы в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Наконечная, С.Л. Роль хронической неспецифической бронхолегочной патологии в формировании групп высокого риска по заболеванию туберкулезом у детей и подростков / С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2022. – Т. 10. – № 2 (38). – С. 40–45.
2. Наконечная, С.Л. Взаимосвязь специфического и неспецифического воспаления у детей с туберкулезом и с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 46–53.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» – Мищерякова Виталия Витальевича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Летифова Гаджи Муталибовича; кандидата медицинских наук, главного детского пульмонолога Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга; доцента кафедры детских болезней

имени профессора И.М. Воронцова факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Клюхиной Юлии Борисовны; доктора медицинских наук, заместителя главного врача по амбулаторной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» – Бароновой Ольги Дмитриевны; доктора медицинских наук, заместителя заведующего филиалом по медицинской части (по амбулаторно-поликлинической работе) филиала Детское отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; заместителя главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы – Севостьяновой Татьяны Александровны.

Отзывы положительные, критических 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 учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области фтизиатрии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по научным направлениям, разрабатываемым данным учреждением, которые соответствуют профилям представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.21. Педиатрия, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.1.21. Педиатрия: доктор медицинских наук, профессор Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор Зайцева Ольга Витальевна – члены диссертационного совета Д 21.2.058.11, созданного при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (приказ №96/нк от 26.01.2018г.); доктор медицинских наук, профессор Малахов Александр Борисович – член диссертационного совета ДСУ 208.001.17, созданного при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (приказ ректора №0871/Р от 18.07.2022г.).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований диссертационная работа является первым в России научным трудом, посвященным диагностике туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных микобактерией туберкулеза, с определением предикторов развития туберкулеза у детей с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких (хронический бронхит, бронхиальная астма, пороки развития легких, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей).

Впервые на большом количестве клинического материала (236 детей, три группы: основная группа – 65 детей с первичным туберкулезом и сопутствующим хроническим неспецифическим заболеванием органов дыхания, две группы сравнения – 93 ребенка с туберкулезом органов дыхания в активной фазе и 78 детей и подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания без туберкулеза, но инфицированных микобактерией туберкулеза) проанализированы клиничко-anamнестические данные у детей с туберкулезом и хроническим неспецифическим заболеванием легких; проведен анализ и интерпретация иммунодиагностических тестов для диагностики туберкулеза у детей,

инфицированных микобактерией туберкулеза с хроническими неспецифическими заболеваниями легких аллергического и инфекционно-воспалительного генеза; описана рентгенологическая картина в легких у детей с туберкулезом и сопутствующим хроническим неспецифическим заболеванием легких.

Разработан алгоритм обследования на туберкулез детей и подростков в условиях общей лечебной педиатрической сети, вносящий значительный вклад в раннее выявление туберкулеза у детей из групп риска по заболеванию туберкулезом, влияющий на тактику оказания медицинской помощи данной группе пациентов.

Определены предикторы развития активного туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных микобактерией туберкулеза, заключающиеся в наличии пороков развития легких, перенесенной ранее пневмонии, рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей; выделена группа наиболее высокого риска по заболеванию туберкулезом (дети в возрасте 3–6 лет и 15–17 лет с хроническими неспецифическими заболеваниями легких при наличии вышеуказанных предикторов), которая существенно влияет на своевременное выявление туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, предотвращает возможные осложнения заболевания.

Предложена и обоснована необходимость внедрения IGRA-тестов и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в качестве скрининга у детей в условиях общей лечебной педиатрической сети независимо от возраста. Проба с АТР и IGRA-тесты высокочувствительны как у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (90,8%; 86,2%), так и без них (94,3%; 90,5%); и высокоспецифичны (97,4%; 97,4%) у детей, инфицированных микобактерией туберкулеза, без активного туберкулеза с хроническими неспецифическими заболеваниями легких аллергического и инфекционно-воспалительного генеза.

Определена корреляция клинических форм первичного туберкулеза у

детей с сопутствующей бронхолегочной патологией в младшей возрастной группе: более чем в 5 раз преобладало поражение легочной ткани в виде первичного туберкулезного комплекса (54,2%) по сравнению с группой детей без сопутствующей бронхолегочной патологии (10%). У детей старшего возраста данных различий выявлено не было.

Теоретическая значимость научного исследования обусловлена тем, что разработаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о диагностике туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, **определены** предикторы (пороки развития легких, перенесенная ранее пневмония, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей) развития туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, используемые для формирования группы высокого риска среди этого контингента, с последующим выбором тактики лечения пациентов в общей лечебной педиатрической сети.

Обоснована необходимость использования пробы с АТФ и IGRA-тестов как высокочувствительных и высокоспецифичных иммунодиагностических тестов. **Доказано**, что проба с АТФ или IGRA-тесты являются надежными иммунодиагностическими тестами для определения активного туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких как аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза.

При выявлении предикторов, указывающих на высокие риски развития туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, с учетом возраста, инфицированности микобактерией туберкулеза, пациентов наблюдают в группе высокого риска согласно предложенному алгоритму обследования и наблюдения. Детям из данной группы показано проведение скринингового ежегодного обследования на туберкулез независимо от возраста пробой с АТФ или IGRA тестом. При положительном результате тестов с последующим проведением компьютерной томографии, в случае выявления локального туберкулеза дети подлежат направлению в стационар для проведения химиотерапии. При отсутствии локального

туберкулеза – профилактическое лечение и длительное (до 5 лет) наблюдение у фтизиатра. При отрицательном результате иммунологических тестов рекомендуется наблюдение у педиатра, 2 раза в год проба с АТР или IGRA тест и консультация фтизиатра 1 раз в год.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представленные рекомендации, заключающиеся в:

- направлении к фтизиатру детей, инфицированных МБТ, с подтвержденным диагнозом хронического неспецифического заболевания легких, при наличии порока развития легких и перенесенной ранее пневмонии, а также детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей;
- ежегодном скрининге на туберкулез пробой с АТР или IGRA-тестом детей младшего возраста (от 1 года до 7 лет) с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных МБТ;
- проведении иммунологических тестов пробой с АТР или IGRA-тестом 2 раза в год, наблюдение у педиатра, и осмотр фтизиатра 1 раз в год при отрицательном результате иммунологических тестов;
- проведении КТ органов грудной клетки на предмет выявления очага туберкулезной инфекции при подозрении на туберкулез на фоне хронических неспецифических заболеваний легких; длительном наблюдении (более 2 лет) у фтизиатра в случае инфицирования МБТ при положительной пробе с АТР или IGRA-тесте, позволяют повысить эффективность своевременного выявления активного туберкулеза у этой категории больных.

Использование разработанных клинико-анамнестических предикторов развития туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких дало возможность из обширной группы детей с бронхолегочной патологией выделить группу наиболее высокого риска заболевания туберкулезом и обследовать их с использованием пробы с АТР или IGRA-тестом независимо от возраста, что позволит назначать своевременное лечение или наблюдать детей в специальной группе.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового туберкулезного отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и в практическую деятельность отдела хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

идея базируется на повышении эффективности выявления туберкулеза у детей с хронической бронхолегочной патологией путем оптимизации обследования с использованием клиничко-лабораторных, инструментальных и современных иммунодиагностических методов.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным материалом (236 пациентов, из них – 65 детей с первичным туберкулезом и сопутствующим хроническим неспецифическим заболеванием органов дыхания, и две группы сравнения), с использованием в работе современных методов лучевой диагностики – компьютерная томография, и лабораторных иммунодиагностических методов – *in vivo* (проба с АТФ) и *in vitro* (IGRA-тесты).

В работе использованы современные подходы к выбору дизайна исследования. При обработке результатов применены необходимые и достаточные методы статистического анализа. Полученные данные согласуются с результатами исследований, опубликованных в журналах перечня ВАК/Сеченовского Университета и международных базах цитирования. Первичная документация, подготовленная согласно актуальным требованиям, подтверждает достоверность полученных результатов.

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

Для доказательства достоверности результатов применялись методы медицинской статистики с использованием приложений программного обеспечения R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) и среднего (стандартное отклонение). Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона (в случае минимального ожидаемого числа наблюдений в таблице сопряженности >5) и точный тест Фишера (в случае минимального ожидаемого числа наблюдений в таблице сопряженности ≤ 5), при множественных сравнениях применялась поправка Холма. Для оценки силы связи между бинарными показателями использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для оценки диагностических характеристик иммунологических проб использовались чувствительность, специфичность и диагностическое отношение правдоподобия положительного (DLR_{\oplus}) и отрицательного (DLR_{\ominus}) результата пробы с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

автором было выбрано направление исследования исходя из самостоятельного анализа данных отечественных и зарубежных публикаций, из которых в обзор литературы вошло 172 источника.

Автор лично обследовал 236 детей, принимал в участие в планировании и выполнении иммунодиагностических лабораторных тестов *in vivo* (проба с АТР) и *in vitro* (IGRA-тесты), наборе клинического материала, анализе инструментальных методов обследования, в оценке и статистическом анализе полученных данных.

Наконец С.Л. самостоятельно разработан алгоритм обследования на туберкулез пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах планирования, определении методологии, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цели, задачи и разработан дизайн исследования.

На основании анализа результатов исследования Наконечная С.Л. лично подготовила и опубликовала статьи по теме диссертации в научных журналах, в том числе включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Диссертация включает основные вопросы поставленной научной задачи диагностики туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, определения факторов риска развития туберкулеза и оценки роли иммунодиагностического лабораторного обследования в определении тактики лечения детей данной категории.

Автор лично проводил анализ и обобщение полученных результатов, самостоятельно занимался сбором анамнестических данных, результатов лабораторного обследования. Полученные данные вводились автором лично в электронную, деперсонифицированную компьютерную базу данных пациентов. Проведена статистическая обработка данных. В работе автором лично подготовлены научные материалы и клинические примеры, таблицы (23), рисунки (42).

Соискатель лично докладывала результаты исследования на Всероссийских научных конференциях.

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 (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Наконечная Софья Левановна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 22 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – повышение эффективности выявления туберкулеза у детей с хронической бронхолегочной патологией путем оптимизации обследования с использованием клинико-лабораторных, инструментальных и современных иммунодиагностических методов.

Присудить Наконечной Софье Левановне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования, диссертационный совет, в количестве 20 человек, из них 10 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия и 3 доктора наук по специальности 3.1.21. Педиатрия), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 20, 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

«24» ноября 2023 года