

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Ивановны, заведующей кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Бароновой Ольги Дмитриевны «Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки)**

### **Актуальность избранной темы**

Тема диссертационного исследования актуальна, так как работа посвящена одной из наиболее сложных проблем фтизиатрии, а именно повышению эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий. В последние годы, несмотря на положительные тенденции в эпидемиологии туберкулеза, сохраняются детально нерешенные вопросы в организации противотуберкулезной работы, такие как неполноценный объем и дефекты в качестве профилактических мероприятий с целью выявления туберкулеза, недостаточная результативность превентивной терапии у пациентов из групп повышенного риска заболевания туберкулезом, плюрализм мнений к проведению профилактического лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

В связи с этим целесообразным является поиск новых подходов к выявлению и диагностике туберкулеза, оптимизации превентивного лечения пациентов из «групп риска» развития туберкулеза. Объективным критерием повышенного риска заболевания туберкулезом является положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или позитивные IGRA-тесты, последние до сих пор малодоступны во многих регионах страны. Поэтому внедрение новой модели скрининга туберкулеза с использованием



кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) представляет большой интерес как с научной точки зрения, так и с целью совершенствования практической деятельности.

Ставропольский край с 2012 года был включен в число пилотных территорий Российской Федерации, где реализовывалось решение о внедрении новых технологий выявления и диагностики туберкулеза, а именно: проведения массового скрининга на туберкулез среди детей в возрасте от 8 до 17 лет с использованием пробы АТР, а также выполнения спиральной компьютерной томографии органов грудной полости детям с положительным результатом пробы с АТР. Переход на новую технологию скрининга туберкулеза был осуществлен в соответствии с региональным приказом. В 2012-2015 гг. на первом этапе внедрения новой модели скрининга туберкулеза исследования были организованы в краевом центре – г. Ставрополе. Объем проведенных исследований составил 12,6% от численности детского населения края в возрасте 8-17 лет. На втором этапе внедрения в 2016-2018 гг. скрининг с использованием пробы с АТР проводился в 33 территориях края повсеместно. В 2016-2018 гг. охват иммунодиагностикой детей в возрасте 8-17 лет составил 92,0% от расчетной численности детского населения.

В настоящее время продолжается изучение различных схем превентивного лечения лиц разных возрастов с латентной туберкулезной инфекцией. Обширный опыт региона и его эффективность заслуживают тиражирования, ведь вся страна приступила к массовому скринингу на туберкулез детей с помощью АТР только после выхода приказа Минздрава России от 21.03.2017 г. N 124н "Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза". С этой точки зрения перспективным является использование схемы профилактической химиотерапии с включением изониазида и рифапентина при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в детской практике. По данным автора, новый режим превентивного лечения детей с включением изониазида и рифапентина один раз в неделю в течение 3-х месяцев продемонстрировал высокий уровень безопасности. Нежелательные явления



зарегистрированы у 4,6% детей, тогда как побочные явления при схеме изониазид + пиперазид составили 8,8%, изониазид + этамбутол – 8,7%, изониазид + рифампицин – 47,6%. Нежелательные явления при назначении изониазида с рифапентином определялись в виде лабораторных изменений в общем анализе крови, не сопровождались токсическими проявлениями, не требовали патогенетической коррекции и отмены превентивного лечения.

Таким образом, профилактика, выявление и диагностика туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста являются актуальными и практически важными проблемами, чему и посвящено данное диссертационное исследование.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Целью диссертационной работы Бароновой О.Д. было повышение эффективности методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц молодого возраста, оптимизация превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Поставленной цели соответствуют 6 задач, а именно, изучение региональных особенностей распространения туберкулеза среди детского населения Северо-Кавказского федерального округа, анализ результатов использования новой модели скрининга туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и последующей технологией лучевого исследования в Северо-Кавказском федеральном округе и его субъектах, определение социальной и клинико-эпидемиологической характеристики группы детей, сформированной по положительным результатам кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, оценка эффективности и безопасности превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией с использованием комбинации изониазида и рифапентина, сравнение медико-экономической эффективности превентивного лечения при использовании различных схем химиотерапии, изучение возможности использования кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным с целью



мониторинга эффективности превентивного лечения у детей и лиц 18–24 лет. В ходе решения поставленных задач автором сделано 15 выводов, отражающих основные результаты исследования.

Комплексный подход подтверждается объективностью и обоснованностью научных положений и рекомендации, достоверностью результатов диссертационной работы. Для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций автором были использованы современные методы статистического анализа. Диссертация выполнена на достаточном по объему материале. Проведен анализ 195 форм государственного статистического наблюдения по Ставропольскому краю и субъектам Северо-Кавказского федерального округа за 1990-2019 гг.; использованы данные о 1318 пациентах Ставропольского края и 388 пациентах СКФО с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0-17 лет. В работе отражены результаты ретроспективного анализа выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у детей в период с 1990 по 2019 годы.

Оценены результаты диспансерного наблюдение 392 детей 2-17 лет и 150 пациентов 18-24 лет с латентной туберкулезной инфекцией. Приведены сведения о проспективном исследовании эффективности и безопасности новой схемы превентивного лечения у детей и подростков. Выполнен медико-экономический анализ затрат на превентивное лечение лиц с латентной туберкулезной инфекцией при использовании различных схем химиотерапии.

Также изучены сведения о 4159 лицах в возрасте 18-24 лет из медицинской «группы риска» развития туберкулеза. Исследования проведены в соответствии с требованиями биомедицинской этики, с наличием письменного добровольного информированного согласия пациентов или их родителей.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Excel. Используются параметрические и непараметрические методы статистического анализа (оценка среднего арифметического значения, медиана, определение верхнего и нижнего квартилей, корреляционные анализы Пирсона и Спирмена и другие). Все методы подробно изложены в главе материалы и методы.



Замечаний по методологии исследования и методах статистической обработки результатов нет.

Таким образом, объем и современные методы исследования в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Диссертационное исследование Бароновой О.Д. обладает научной новизной. Автором выявлены региональные особенности развития эпидемии туберкулеза и определены факторы, влияющие на распространение туберкулеза среди детского населения в Северо-Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае в сравнении с Российской Федерацией за длительный период наблюдения. По данным многолетних наблюдений (1990-2019 гг.) среди детского населения Ставропольского края выделены три периода развития эпидемиологического процесса: первый – с 1990 по 1999 гг.; второй – с 2000 по 2009 гг., третий – с 2010 по 2019 гг. Первый период характеризовался неуклонным ростом показателей заболеваемости детей и подростков, второй – их стабилизацией на высоком уровне, 3-й период – поэтапным снижением заболеваемости детей и подростков (с 9,9 до 5,6 на 100 тыс. населения детей; с 32,3 до 12,9 на 100 тыс. подростков).

На примере Северо-Кавказского региона проведено комплексное изучение отдаленных результатов внедрения скрининга туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Использование нового метода скрининга туберкулеза в Северо-Кавказском федеральном округе было эффективным в субъектах округа, где скрининг системно проводился более 3-х лет. Изменение технологии скрининга привело к улучшению клинической структуры туберкулеза в виде преобладаний первичных форм у 76,6% впервые заболевших детей 0-14 лет. При скрининге по пробе Манту с 2ТЕ доля первичных форм в клинической структуре не превышала 41,6% ( $p < 0,001$ ). В работе приведена социальная и клинико-эпидемическая характеристика группы детей,



сформированной по положительным результатам кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным с определением возрастных особенностей. Среди детей с положительным результатом пробы АТР в комплексе медико-социальных факторов риска развития туберкулеза преобладают у дошкольников (2-7 лет): низкая материальная обеспеченность - в каждой второй семье; алкогольная и наркотическая зависимость - в каждой 3-третьей семье; наличие контакта с больными МЛУ-ТБ - у 56,5% детей дошкольного возраста; высокая частота сопутствующей патологии - у 67,4%.

Впервые использована в клинической практике схема превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией с включением изониазида и рифапентина – препарата пролонгированного действия. Полученные результаты позволили обосновать высокую медицинскую эффективность и безопасность комбинации изониазида и рифапентина в сравнении с традиционными схемами превентивного лечения, а также определить экономическую целесообразность внедрения нового варианта терапии в виде снижения экономических затрат на лекарственные препараты для купирования побочных реакций и клинико-лабораторные исследования в случае развития нежелательных явлений.

Также была изучена динамика результатов иммунодиагностики с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов, получивших полный курс превентивного лечения как среди пациентов детского возраста, так и у лиц 18-24 лет. При сравнении результатов иммунодиагностики после курса превентивного лечения у детей 2-17 лет и лиц в возрасте 18-24 лет через 24 месяца наблюдения отмечено, что у детей конверсия положительных проб с АТР в отрицательные встречалась достоверно чаще, чем у лиц 18-24 лет (15,8% и 0,7% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ). Основным результатом химиотерапии можно считать значительное уменьшения числа гиперергических проб с АТР более, чем в 90% случаев как у детей, так и у лиц 18-24 лет ( $p < 0,001$ ).



Необходимо отметить, что научная новизна не подтверждена патентами, полезной моделью, рационализаторскими предложениями. Мы пожелаем автору в последующем восполнить этот пробел.

Результаты диссертационного исследования Бароновой О.Д. имеют достаточную степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом представленных наблюдений. Объем проведенных исследований достаточен для докторской диссертации.

Диссертация построена по традиционному типу, изложена на 306 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и 2 приложений. Полученные результаты исследования проиллюстрированы 57 таблицами и 54 рисунками, представляющими собой графики статистических показателей и фотографии компьютерных томограмм пациентов, что является существенным подтверждением достоверности полученных результатов. Список литературы представлен 403 источниками, из которых 122 в зарубежных изданиях.

Материалы диссертации полноценно публиковались в открытой печати, докладывались на множестве конференций и съездов международного и всероссийского уровней. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 1 клинические рекомендации. Из 30 научных работ, отражающих основные результаты диссертации - 12 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в Перечень ВАК при Минобрнауки России и международные базы данных, из них 4 статьи – в изданиях из Перечня ВАК и 8 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, Springer.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты диссертационной работы представляют существенную научно-практическую значимость. Автором получены данные об отдаленных результатах внедрения среди детского населения нового метода скрининга туберкулеза с



использованием иммунодиагностической кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, что привело к росту значений профилактического выявления случаев активного туберкулеза с 72,2 до 87,4 % у детей в возрасте 8-14 лет и выявлению туберкулеза у подростков на стадии малых и ограниченных клинических форм.

При оценке безопасности новой схемы превентивного лечения детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией с включением изониазида и рифапентина установлено, что нежелательные явления развились у 4,6 % детей (в 2,1 раза реже, чем при назначении других схем превентивного лечения). Отмечено завершение полного курса химиотерапии практически всеми пациентами, взятыми в исследование (97,7%). Новая схема превентивного лечения может быть применена в амбулаторных условиях, так как кратность приема 1 раз в неделю, всего 12 приемов в течение 3-х месяцев позволяет сохранить контроль за каждой принятой дозой со стороны медицинских работников. Новая схема превентивного лечения может использоваться в клинической практике врачей-фтизиатров.

Полученные автором диссертационного исследования результаты были использованы при подготовке новой версии федеральных Клинических рекомендаций «Туберкулез у детей» 2020 г. и 2022 гг., и «Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей», 2021 г. Таким образом, результаты диссертационного исследования позволили разработать научно-обоснованные рекомендации по организации комплекса мероприятий для эффективных профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста, в которых остро нуждается практическое здравоохранение.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Представляется целесообразным использование полученных данных в практической деятельности учреждений общей лечебной сети и специализированной противотуберкулезной службы всех уровней.

Данные клинических наблюдений и экспертной оценки внедрены в организационно-методическую и практическую работу противотуберкулезных медицинских организаций Северо-Кавказского федерального округа,



медицинских организаций, находящихся в ведении министерства здравоохранения Ставропольского края, субъектов СКФО. Результаты работы используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО, кафедры детских инфекционных болезней в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России при изучении дисциплины «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни», «Эпидемиология» по направлению подготовки 31.05.01 – лечебное дело и 31.05.02 – педиатрия.

#### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в самостоятельной формулировке цели и задач исследования, составлении базы данных пациентов, сбора теоретического и клинического материала, анализе эпидемических показателей, отражающих ситуацию по туберкулёзу в субъектах Северо-Кавказского региона. Автором проведен аналитический обзор 281 отечественной и 122 зарубежных научных публикаций.

При непосредственном участии автора реализованы мероприятия по совершенствованию профилактики туберкулеза, в том числе внедрение новых методов скрининга туберкулеза среди детей и подростков, лиц 18–24 лет в Северо-Кавказском федеральном округе. Для оценки эффективности нового метода скрининга проанализированы данные о 1 702 пациентах 0-17 лет с впервые зарегистрированным туберкулезом органов дыхания. Также под непосредственным руководством автора проводилось внедрение новой схемы превентивного лечения пациентов с ЛТИ в противотуберкулезных медицинских организациях края с проведением анализа эффективности и безопасности различных схем превентивного лечения у 392 детей и 141 пациента в возрасте 18–24 лет.

Соискателем проведена критическая оценка научного материала, обоснованы выводы, осуществлено оформление рукописи диссертационной работы и автореферата, разработаны практические рекомендации. Статистическая обработка информации, полученной соискателем при проведении исследования, выполнена при участии автора.



Выполненное диссертационное исследование имеет как значимую практическую направленность, так и теоретические аспекты, что свидетельствует о его целостности и высоком методическом уровне.

Вместе с тем некоторые аспекты требуют уточнения:

- в апробированной схеме превентивной терапии препараты изониазид и рафапентин принимались пациентами один раз в неделю. Рифапентин – пролонгированный препарат и его можно назначать с таким интервалом. В инструкции к изониазиду указан только его ежедневный прием. Вопрос: почему изониазид назначался один раз в неделю?

- на странице 17 текста диссертации указано, что результаты диссертационного исследования внедрены в работу Министерства здравоохранения РФ. Вопрос: на это заключение существует ли акт внедрения?

### **Заключение**

Диссертационная работа Бароновой Ольги Дмитриевны «Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором разнопрофильных исследований осуществлено решение крупной и важной научной и практической проблемы – повышения эффективности методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц молодого возраста и оптимизации превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией на основании апробации и внедрения новой модели скрининга туберкулеза с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и разработки новой схемы превентивной терапии детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией, имеющих существенное значение для развития медицинской науки, в частности, фтизиатрии. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре диссертационная работа соответствует



требованиям п. 15 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Баронова Ольга Дмитриевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент,  
заведующая кафедрой фтизиатрии  
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.01.16 – Фтизиатрия),  
профессор,  
Почетный работник высшего профессионального  
образования РФ,  
Заслуженный врач РФ

Морозова Татьяна Ивановна

*21 апреля 2022 года*

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112  
Телефон: 8(845)227-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru

