

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** диссертационного совета ДСУ 208.001.06 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 доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01 – 24/196 – 2021

решение диссертационного совета от 18 мая 2022 года № 12

О присуждении Бароновой Ольге Дмитриевне, гражданке РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «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 принята к защите 16 февраля 2022 г., протокол № 2/1, диссертационным советом ДСУ 208.001.06 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 № 0464/Р от 28.05.2020г.).

Соискатель Баронова Ольга Дмитриевна, 1964 года рождения, в 1987 году окончила Ставропольский государственный медицинский институт по специальности «педиатрия».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Особенности выявления, клинического течения и эффективность лечения туберкулеза легких у больных с психическими заболеваниями, проживающих в психоневрологических интернатах» по специальности «Фтизиатрия» защитила в 2009 году в диссертационном совете при ЦНИИ туберкулеза РАМН.

В период подготовки диссертации Баронова Ольга Дмитриевна работала в должности ассистента кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Баронова Ольга Дмитриевна работает в должности ассистента кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2015 года по настоящее время; в должности заместителя главного врача ГБУЗ СК «Краевой клинический туберкулезный диспансер» с 1999 по настоящее время.

Диссертация «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 выполнена на кафедре инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Научные консультанты:**

– доктор медицинских наук, профессор Аксенова Валентина Александровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел детско-подросткового туберкулеза, руководитель отдела;

– доктор медицинских наук Кудлай Дмитрий Анатольевич, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра фармакологии Института Фармации, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

**Шовкун Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующая кафедрой

**Довгалоук Ирина Фёдоровна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопедиатрия», главный внештатный детский специалист фтизиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе

**Морозова Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук Шварцем Яковом Шмульевичем, заместителем директора по научной работе указала, что 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, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии фтизиатрии в виде повышения эффективности профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц 18-24 лет, оптимизации превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

По своей актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям пункта 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 её автор Баронова Ольга Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, главного внештатного специалиста Минздрава Самарской области и Приволжского федерального округа по детской фтизиатрии; доцента кафедры педиатрии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова», г. Самара – Барышниковой Лады Анатольевны; Заслуженного врача РФ, заведующей амбулаторно-поликлинической

помощью государственного бюджетного учреждения Рязанской области Областной клинический противотуберкулезный диспансер; главного внештатного специалиста детского фтизиатра Министерства здравоохранения Рязанской области – Долженко Елены Николаевны; доктора медицинских наук, заместителя директора по детству Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» имени Е.Н. Андреева» – Лугиновой Евдокии Федоровны; Заслуженного деятеля науки, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» – Литвинова Виталия Ильича; доктора медицинских наук, заместителя главного внештатного специалиста фтизиатра - детского специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы, заведующей детским консультационно-диагностическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ассистента кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Севостьяновой Татьяны Александровны; чл.-корр. РАН, заслуженного работника Высшей школы Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России – Чугаева Юрия Петровича.

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 одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствуют профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 53 опубликованных работы из них 30 по теме диссертации, общим объемом 5,4 печатных листа, из них 4 статьи – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и 8 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, Springer; 12 работ в материалах научных конференций; 4 публикации в научных журналах; 1 клинические рекомендации; 1 работа в книге.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией / **О. Д. Баронова**, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, В. С. Одинец // **Туберкулез и болезни легких**. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25–30.

2. **Baronova, Olga D.** Safety Monitoring of Preventive Chtmotherapy in Children with Latent Tuberculosis Infection in the Stavropol Territory / Olga D. Baronova // **Modern Global Economic System : Evolutional Development vs. Revolutionary Leap / Springer Nature Switzerland**, 2021. – P. 633–641. DOI: 10.1007/978-3-030-69415-9\_73

3. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / **О. Д. Баронова**, В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова [и др.] // **Медицинский совет**. – 2021. – № 16. – С. 147–154.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Выявлены региональные особенности распространения туберкулеза среди детского населения Северо-Кавказского федерального округа, Ставропольского края за 30-летний период наблюдения (в 1990–2019 гг.).

Доказано, что внедрение новой модели скрининга детского населения с целью выявления туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и последующей технологией лучевого исследования в Северо-Кавказском федеральном округе и его субъектах повысило эффективность раннего выявления и диагностики туберкулеза. Профилактическое выявление случаев активного туберкулеза при проведении иммунодиагностики у детей 0-17 лет выросло с 72,2 до 87,4 %. Использование нового метода скрининга среди подростков позволило выявлять туберкулез на стадии малых и ограниченных клинических форм в 79,7 % случаев.

Выявлены предикторы развития туберкулеза у детей и подростков из группы высокого риска, сформированной по положительным результатам кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Определено, что социальные и медицинские факторы риска развития туберкулеза превалирует у дошкольников (2–7 лет) в виде низкой материальной обеспеченности в каждой второй семье, алкогольной и наркотической зависимости родителей в каждой третьей семье, наличия контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у 56,5 % детей дошкольного возраста, высокой частоты сопутствующей патологии у 67,4 % детей.

Доказано, что новая схема превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией с использованием комбинации бактерицидных противотуберкулезных препаратов первого ряда изониазида и рифапентина является безопасной и эффективной. Нежелательные явления в виде гематологических изменений зарегистрированы только у 4,6 % детей, не сопровождались клиническими проявлениями и не требовали отмены проводимой терапии. Завершение полного курса лечения при использовании новой схемы превентивной химиотерапии составило 97,7 % при сохранении контроля за каждой принятой дозой со стороны медицинских работников.

Доказана экономическая эффективность новой схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина, так как уменьшаются затраты на коррекцию нежелательных явлений. Проведение химиотерапии по стандартным схемам было дороже в 1,2 раза, чем при использовании схемы

изониазид и рифапентин, в том числе затраты на одного человека при использовании схемы изониазид и пиразинамид были выше в 1,1 раза, изониазид и этамбутол – в 1,2 раза, изониазид и рифампицин – в 1,6 раза.

Разработана методика оценки эффективности превентивного лечения по результатам иммунодиагностической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей и лиц 18–24 лет. Обосновано, что основным результатом эффективно проведенной превентивной химиотерапии можно считать достоверное снижение чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному у более, чем у 90 % пациентов как детского возраста, так и у лиц 18–24 лет.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании** детального изучения отдаленных результатов внедрения новой модели скрининга туберкулеза у детей, подростков, лиц 18-24 лет было доказано, что при массовом использовании кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным возрастает эффективность раннего выявления туберкулеза, что в конечном результате приводит к снижению заболеваемости и распространенности туберкулеза среди детского населения, лиц в возрасте 18-24 лет. Использование спиральной компьютерной томографии у лиц с положительным результатом кожного теста позволяет не только выявлять новые случаи активного туберкулеза, но и посттуберкулезные изменения со стороны органов грудной полости, которые не учитывались из-за низкой чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ и недостаточной разрешающей способности традиционного рентгенографического метода обследования. Организация диспансерного наблюдения детей и подростков с малыми посттуберкулезными изменениями и проведение этим лицам превентивного лечения позволили снизить риск развития локального туберкулеза в субъектах Северо-Кавказского федерального округа.

Внедрение скрининга с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в Северо-Кавказском федеральном округе позволило добиться изменения структуры клинических форм туберкулеза у детей и подростков с преобладанием малых, неосложненных, не опасных в



эпидемическом отношении форм. Использование элементов скрининга с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) среди лиц в возрасте 18-24 года из медицинской и социальной групп риска позволило улучшить диагностику активного и латентного туберкулеза. На основании положительных результатов пробы с АТР осуществляется отбор пациентов молодого возраста для превентивного курса лечения.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использован кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для мониторинга эффективности превентивного курса лечения. Установлено, что при проведении полного курса химиотерапии у детей отмечается достоверное снижение доли гиперергических проб с 54,1 до 4,6%, а также конверсия положительных проб в отрицательные у 15,8% пациентов через 24 месяца наблюдения. У лиц молодого возраста через 24 месяца наблюдения число лиц с гиперергической чувствительностью к АТР достоверно уменьшилось с 56,0 % до 7,1 %, ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о значительном снижении сенсibilизации к туберкулезной инфекции на фоне превентивного лечения у пациентов детского возраста, а также в возрасте 18-24 лет.

В проведенном исследовании изучены безопасность и медико-экономическая эффективность в зависимости от применяемой комбинации противотуберкулезных препаратов в схеме превентивного лечения. При проведении экономических расчетов установлено, что на общие затраты при проведении превентивного лечения оказывают влияние не только закупочная стоимость противотуберкулезных препаратов, но и расходы на лабораторные, инструментальные исследования, патогенетические средства в случае развития нежелательных явлений.

**Значение полученных соискателем результатов для практики** подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практику работы противотуберкулезных медицинских организаций Северо-Кавказского федерального округа, медицинских организаций, находящихся в ведении министерства здравоохранения Ставропольского края, субъектов Северо-Кавказского региона. Результаты работы используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом дополнительного

профессионального образования, кафедры детских инфекционных болезней в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России при изучении дисциплины «Фтизиатрия» по направлению подготовки 31.05.01 – лечебное дело и 31.05.02 – педиатрия. На основании результатов исследования разработаны и внедрены: 7 приказов Министерства здравоохранения Ставропольского края по совершенствованию специализированной противотуберкулезной медицинской помощи; 3 методических пособия Ставропольского государственного медицинского университета; Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2020 г. и «Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей», 2021 г.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в специализированной фтизиатрической практике медицинских организаций различного уровня для повышения эффективности профилактических мероприятий и безопасности превентивного лечения у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью разработки новых подходов к превентивному лечению среди лиц из групп риска развития туберкулеза.

Определена перспектива использования скрининга туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, что позволяет оптимизировать своевременное выявление активного и латентного туберкулеза среди детей, подростков, лиц в возрасте 18-24 года.

Представлены клинические примеры, иллюстрирующие преимущества новой модели скрининга, при котором выявляются локальные и посттуберкулезные изменения, которые не определялись на этапе использования пробы Манту с 2 ТЕ и традиционных лучевых методов исследования.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила**, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы. В работе использованы современные методы клинического

обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России. Работа характеризуется большим количеством объектов исследования: 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 округа с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0-17 лет; оценены результаты диспансерного наблюдения 392 детей 2-17 лет и 150 пациентов 18-24 лет с латентной туберкулезной инфекцией. Также изучены сведения о 4159 лицах в возрасте 18-24 лет из медицинской группы риска развития туберкулеза.

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (403 источника). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, а также статистической обработкой данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

#### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и

интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Для достижения поставленных задач автором лично анализировались формы государственного статистического наблюдения по Ставропольскому краю (СК) и субъектам Северо-Кавказского федерального округа за 30 лет наблюдения. Также следует отметить личное участие автора в процессе внедрения нового метода скрининга туберкулеза у детей, подростков и лиц в возрасте 18-24 лет в Северо-Кавказском регионе, которое заключалось в подготовке нормативных документов, а также в обучении во всех субъектах Северо-Кавказского федерального округа медицинских работников с высшим и средним медицинским образованием новым подходам к скринингу населения с целью выявления туберкулеза.

Проспективное исследование новой схемы превентивного лечения с использованием изониазида и рифапентина проводилось под непосредственным контролем и при личном участии автора. В случаях развития нежелательных явлений при проведении превентивной химиотерапии диссертант лично осматривала детей, организовывала дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, проводила динамическое наблюдение. Также автором самостоятельно проведены экономические расчеты затрат на превентивное лечение с использованием разных схем химиотерапии.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 18 мая 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Бароновой Ольге Дмитриевне ученую степень доктора медицинских наук.

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

  
Терновой Сергей Константинович

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.м.н.  
20 мая 2022 года

  
Павлова Ольга Юрьевна

