

ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны 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

Актуальность избранной темы

Актуальность исследования, выполненного Бароновой О.Д., обусловлена тем, что туберкулез является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Несмотря на то, что показатели заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в Российской Федерации неуклонно снижаются, сохраняются нерешенные вопросы при проведении профилактических мероприятий, такие как недостаточное качество профилактических осмотров с целью выявления туберкулеза, высокая заболеваемость туберкулезом лиц из групп риска, отсутствие единого подхода к проведению превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

Важное прогностическое значение для развития общей эпидемической ситуации по туберкулезу в стране и в регионах имеет оценка заболеваемости детей, подростков, особенно лиц в возрасте 18-24 лет, а также распространенность латентной туберкулезной инфекции. В настоящий момент доказано, что объективным критерием повышенного риска заболевания туберкулезом является положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Повсеместное внедрение нового метода скрининга туберкулеза с использованием пробы с АТР в Российской Федерации проводится с 2018 года. Оценка отдаленных результатов внедрения новой модели скрининга в пилотных регионах, где массовая иммунодиагностика у детей 8-17 лет с использованием кожного теста с АТР, которая проводилась с 2009-2012 гг.,

представляет большой интерес как с научной точки зрения, так и с целью совершенствования практической деятельности.

Однако оценка клинической структуры туберкулеза органов дыхания при использовании новой модели скрининга проведена на небольшом числе наблюдений. Также представляет большой интерес исследование динамики заболеваемости у детей 0–17 лет и, особенно влияние скрининга с препаратом Диаскинтест на уменьшение резервуара туберкулезной инфекции среди лиц 18–24 лет.

Применение новой схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина в детской практике в мировой литературе освещено недостаточно. В нашей стране превентивное лечение изониазидом и рифапентином у детей до настоящего времени не проводилось. Необходимость поиска новых подходов и внесения изменений в систему профилактических противотуберкулезных мероприятий определила цель данного исследования.

Диссертационная работа Бароновой Ольги Дмитриевны на тему «Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста» выполнена на кафедре инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО ФБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертация построена по классическому варианту, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, семи глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя.

Целью исследования явилось повышение эффективности методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц молодого возраста, оптимизация превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 6 задач, свидетельствующих о последовательности и комплексности проведенного исследования.

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

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 14.01.16 – фтизиатрия. 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 СК и 388 пациентах СКФО с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0-17 лет; оценены результаты диспансерного наблюдение 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.

Дизайн работы хорошо спланирован. В работе отражены результаты ретроспективного анализа выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у детей в период с 1990 по 2019 годы. Приведены сведения о проведенном проспективном исследовании эффективности и безопасности новой схемы превентивного лечения у детей и подростков. Важно, что выполнен медико-экономический анализ затрат на превентивное лечение лиц с латентной туберкулезной инфекцией при использовании различных схем химиотерапии.

Баронова О.Д. сформулировала 5 положений, выносимых на защиту. Все научные положения аргументированы, обоснованы, рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Положения, вынесенные на защиту, демонстрируют как большую теоретическую, так и практическую значимость работы. Следует отметить системный подход, глубокую

всестороннюю разработку проблемы и масштабность исследования, которое охватывает период 29 лет.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

В проведенном исследовании автором получены принципиально новые данные: 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.

Проведено комплексное изучение на примере Северо-Кавказского региона отдаленных результатов внедрения скрининга туберкулеза у детей с использованием пробы аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Впервые дана социальная и клинико-эпидемическая характеристика группы детей и подростков, сформированной по положительным результатам кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Впервые проведен скрининг у лиц в возрасте 18 до 24 лет и получены данные по пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, требующие превентивного лечения, особенно у иностранных студентов.

Впервые внедрена схема превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией с использованием изониазида и рифапентина и доказана высокая эффективность и безопасность комбинации изониазида и рифапентина в сравнении с традиционными схемами превентивного лечения.

Впервые проведены экономические расчеты затрат при назначении новой схемы превентивного лечения и традиционных схемах химиотерапии. Обоснована медико-экономическая целесообразность схемы изониазид и рифапентин, при которой снижаются затраты на лечение.

Впервые изучена динамика результатов иммунодиагностики с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов, получивших полный курс превентивного лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа О.Д. Бароновой имеет большую научную и практическую значимость. Научная значимость заключается в полученных новых данных об отдаленных результатах внедрения среди детского, подросткового населения и лиц в возрасте от 18 до 24 лет нового метода скрининга туберкулеза с использованием иммунодиагностической кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Доказано, что внедрение скрининга туберкулеза по пробе с АТР среди лиц 15–17 лет сопровождалось повышением диагностического значения кожных тестов с целью выявления туберкулеза: иммунодиагностика с использованием пробы с АТР была более чем в 30 раз эффективней, чем по пробе Манту с 2 ТЕ.

Это привело к росту выявления случаев активного туберкулеза в Ставропольском крае 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. Важно отметить, что благоприятные изменения клинической структуры туберкулеза у подростков при использовании нового метода скрининга сопровождалось снижением доли бактериовыделителей с 51,3 % до 19,6 % и деструкций в легочной ткани – с 42,0 % до 21,7 %.

Впервые изучена эффективность и безопасность новой схемы превентивного лечения детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией с включением изониазида и рифапентина. Показано, что нежелательные явления зарегистрированы у 4,6 % детей (в 2,1 раза реже, чем при назначении других схем превентивного лечения).

Впервые установлено, что после проведения курса превентивного лечения определяется положительная динамика пробы с АТР в виде снижения доли гиперергических тестов с 54,1 до 4,6 %, а также конверсия положительных проб в отрицательные у 15,8 % детей через 24 месяца наблюдения.

Очень важна практическая значимость, которая тесно связана с

теоретической составляющей: доказано, что применение новой схемы превентивного лечения в амбулаторных условиях (прием 1 раз в неделю, всего 12 приемов в течение 3-х месяцев) уменьшает количество принятых лекарственных препаратов, позволяет сохранить контроль за каждой принятой дозой со стороны медицинских работников и уменьшает развитие нежелательных явлений. Внедрение схемы превентивного лечения изониазидом и рифапентином у детей и подростков является экономически целесообразным, так как по сравнению с традиционными схемами уменьшаются затраты на коррекцию нежелательных явлений. Затраты на одного пациента при использовании схемы превентивного лечения HRpt составили 12 171,0 рубль. Затраты на одного пациента при использовании схемы HR составили 19 144,5 рублей, при использовании схем HZ и HE – 13 599,6 рублей и 14 000,2 рублей, соответственно.

Особо следует подчеркнуть новые данные о лицах (студентах) в возрасте 18–24 лет прибывших на обучение в РФ, у которых латентная туберкулезная инфекция встречается в 6 раз чаще, чем среди российских студентов, что требует проведения ежегодного скрининга с АТР и флюорографического обследования, а также организации превентивного курса лечения иностранным студентам с ЛТИ.

Новая схема превентивного лечения может использоваться в клинической практике врачей-фтизиатров.

Полученные автором диссертационного исследования результаты были использованы при подготовке новой версии Клинических рекомендаций «Туберкулез у детей», 2020 г. и «Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей», 2021 г.

Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальностям «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни», «Эпидемиология».

Структура и основное содержание работы

Диссертация О.Д. Бароновой имеет общепринятую структуру, изложена на 306 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов

исследования, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Полученные результаты исследования иллюстрированы 57 таблицами и 54 рисунками. Список литературы включает 403 источника, в том числе 122 в зарубежных изданиях.

Введение полно раскрывает актуальность исследования, в нем сформулированы цели и задачи исследования, представлена новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы достаточно обширен, он отражает знание автором зарубежной и отечественной литературы по изучаемым вопросам. Отражены тенденции распространения туберкулеза среди детей и подростков за 30 лет наблюдения в стране и Северо-Кавказском регионе. Подробно рассмотрено внедрение в клиническую практику нового кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, имеющего значимые преимущества перед пробой Манту с 2 ТЕ. Показано, что нет единодушного мнения по вопросам проведения превентивного лечения пациентам с латентной туберкулезной инфекцией. Отмечено, что по данным литературы практически малоизучено использование схемы превентивной химиотерапии с включением изониазида и рифапентина в детском возрасте.

На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. Специальный отбор детей с туберкулезом органов дыхания не проводили, зачисление в сравниваемые группы осуществляли «сплошным» методом за рассматриваемый период наблюдения. Подробно проанализирована территориальная характеристика базы исследования.

Отдельно отражены особенности анкетирования родителей детей, заболевших туберкулезом органов дыхания. Анкетирование было проведено с

целью медико-социальной оценки семейного статуса, определения предикторов развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Результаты исследования были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа.

В третьей главе подробно представлены эпидемиологические особенности распространения туберкулезной инфекции в Северо-Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае в сравнении с Российской Федерацией, а также рассмотрены факторы, влияющие на эпидемическую ситуацию в регионе. Отдельно проведен анализ по возрастной заболеваемости туберкулезом у детей 0-17 лет. Особое внимание уделено случаям заболевания туберкулезом у детей в возрасте до 1 года за 30-летний период наблюдения. Также проанализированы причины и динамика заболеваемости детей из групп риска развития туберкулеза.

Было проведено сопоставление многолетней (1990–2019 гг.) динамики показателей заболеваемости туберкулезом детей и подростков с динамикой показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди населения СК всех возрастов. С помощью коэффициента множественной корреляции и уравнения множественной линейной регрессии, проведена оценка интенсивности взаимосвязей между факторными признаками (показателями заболеваемости туберкулезом детей и подростков в РФ, СКФО, СК за период 2010–2019 гг.)

В четвертой главе приведены результаты сравнительного анализа различных моделей скрининга туберкулеза среди детского населения.

Показано, что внедрение нового метода скрининга туберкулеза по пробе с АТР у детей 8–17 лет привело к улучшению выявления ТОД при профилактических осмотрах. В сравниваемых периодах активное выявление детей выросло с 72,2 до 87,4 %. Благоприятные изменения клинической структуры туберкулеза у подростков при использовании нового метода скрининга сопровождались снижением доли бактериовыделителей более, чем в 2,5 раза, доля деструкций в легочной ткани снизилась почти в 2 раза. Скрининг туберкулеза в субъектах СКФО с использованием пробы с АТР и дальнейшим лучевым

исследованием оказал влияние на изменение клинической структуры туберкулеза у детей 0–14 лет в виде преобладания первичных форм в 76,6 % случаев, по сравнению с субъектами, где выявление проводилось с использованием пробы Манту с 2 ТЕ (41,6 %).

Автором были представлены 4 клинических примера, наглядно иллюстрирующие преимущества новой модели скрининга туберкулеза у детей.

Пятая глава посвящена обсуждению характеристики группы детей, сформированной по положительным результатам пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным с учетом возраста (2–7 лет, 8–14 лет, 15–17 лет). Рассмотрены социальные характеристики, особенности условий проживания и материальной обеспеченности семей, а также проведено изучение эпидемиологического анамнеза. Отдельно оценивались результаты иммунодиагностики и рентгенологических проявлений. Установлено, что факторы риска развития туберкулеза превалируют у детей дошкольного возраста.

В шестой главе проанализированы результаты проспективного исследования новой схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина. Убедительно доказана высокая эффективность и экономическая целесообразность использования изониазида и рифапентина для курса химиотерапии. Снижением медикаментозной нагрузки по сравнению с традиционными схемами превентивного лечения позволило добиваться завершения полного курса лечения практически у всех детей, включенных в исследование при хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов.

В седьмой главе отражены результаты внедрения иммунодиагностической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у лиц 18–24 лет в качестве метода скрининга и с целью обследования пациентов из медицинской группы риска развития туберкулеза. Ежегодное проведение кожных тестов с АТР среди иностранных студентов, обучающихся в Российской Федерации, позволяет своевременно выявлять как активный, так и латентный туберкулез, проводить необходимые клинико-инструментальные исследования и превентивную химиотерапию, что значительно снижает риск развития заболевания. Также

рассмотрена оценка динамики проб с АТР как дополнительный критерий эффективности превентивного лечения.

В заключении логично подведен итог проведенного исследования, дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом. Диссертация заканчивается 7 практическими рекомендациями. Рекомендации необходимо использовать в деятельности практических врачей.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы следует отнести масштабность исследования, системный и новый подход к скринингу туберкулеза среди детей, подростков и лиц в возрасте 18-24 лет, внедрению новой схемы превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Важным является проведение медико-экономического анализа различных схем химиотерапии у детей из групп риска развития туберкулеза с целью дальнейшей оптимизации превентивного лечения.

Диссертационное исследование является перспективным направлением, которое следует разрабатывать для скрининга в других группах риска взрослых пациентов.

Надо отметить хороший литературный язык и грамотность автора, отличную иллюстрацию работы 54 рисунками, 57 таблицами и 7 клиническими примерами.

К недостаткам можно отнести некоторую громоздкость и избыточное количество выводов - 15. Однако, это не снижают ценности и важности диссертационного исследования.

Личное участие соискателя в получении результатов

Автор непосредственно занимался разработкой цели и задач исследования, составлении базы данных пациентов, сбора теоретического и клинического материала, проводил анализ эпидемических показателей, характеризующих ситуацию по туберкулёзу в субъектах Северо-Кавказского

региона.

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 с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0–17 лет. 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.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с личным участием автора. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, осуществлено оформление диссертационной работы и автореферата.

Автореферат соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

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, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение во фтизиатрии, которое содержит новые подходы к повышению эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения, подростков и лиц в возрасте 18-24 лет и имеет важное практическое значение, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном

