

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Довгалоук Ирины Федоровны 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**

Несмотря на стабилизацию эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, проблема диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у детей и подростков остается крайне актуальной в условиях распространения новой коронавирусной инфекции. Организация профилактических мероприятий, направленных на предотвращение роста тяжелых форм туберкулеза является одной из приоритетных задач современной фтизиатрии.

Внедрение нового метода скрининга туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР) в Российской Федерации привело к повышению эффективности выявления активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков. Изучение отдаленных результатов внедрения новой модели скрининга в пилотных регионах, где массовая иммунодиагностика у детей 8-17 лет с использованием кожного теста с АТР проводилась с 2012 года, имеет важное научно-практическое значение.

Своевременное выявление лиц с латентной туберкулезной инфекцией и проведением им превентивного лечения остается единственно эффективным и признанным мероприятием, позволяющим контролировать заболеваемость и смертность от туберкулеза. До настоящего времени продолжается поиск новых схем превентивной химиотерапии с использованием противотуберкулезных препаратов первого ряда при сохранении к ним лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза. Новая схема превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина у детей в Российской Федерации до настоящего

времени не использовалась. Необходимость изменения подходов к системе профилактических противотуберкулезных мероприятий определила цель данного исследования.

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.**

Диссертационное исследование, без всякого сомнения, обладает научной новизной и практической значимостью для фтизиопедиатрии. Автором впервые дана социальная и клинико-эпидемическая характеристика группы детей, сформированной по положительным результатам кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Впервые в РФ внедрена схема превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией с использованием изониазида и рифапентина, а также доказана высокая эффективность и безопасность комбинации изониазида и рифапентина в сравнении с традиционными схемами превентивного лечения.

Обоснована медико-экономическая целесообразность внедрения новой схемы превентивного лечения с изониазидом и рифапентином, при использовании которой уменьшаются затраты на лекарственные препараты для купирования побочных реакций и клинико-лабораторные исследования в случае развития нежелательных явлений. Изучена динамика результатов иммунодиагностики с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов, получивших превентивное лечение

Впервые Ольгой Дмитриевной внедрена новая модель скрининга с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и последующей технологией лучевого исследования в Северо-Кавказском регионе и субъектах округа.

Внедрена новая модель скрининга с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным среди лиц 18–24 лет в Ставропольском крае. Обоснована медико-экономическая целесообразность использования схемы б превентивного лечения детей и подростков с ЛТИ в комбинации изониазида и



рифапентина с целью оптимизации профилактических противотуберкулезных мероприятий.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечена использованием современных методик научного анализа. Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

В соответствии с поставленной целью и задачами сформированы группы пациентов с туберкулезом органов дыхания методом сплошного обследования: основная (в период внедрения нового метода скрининга с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – 2010-2019 гг.) и группа сравнения (скрининг туберкулеза проводился с использованием пробы Манту с 2 ТЕ в 2000-2009 гг.). В процессе наблюдения применялись и оценивались результаты современных лабораторных и инструментальных методов исследования, что позволяет считать полученные результаты репрезентативными.

Также оценены результаты диспансерного наблюдения 392 детей 2-17 лет и 150 пациентов 18-24 лет с латентной туберкулезной инфекцией, получившие превентивный курс лечения. Проведено сравнение медико-экономических показателей эффективности химиотерапии при использовании различных схем превентивного лечения.

Автор сформулировал пять положений, выносимых на защиту. Все научные положения аргументированы, обоснованы, рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Положения, вынесенные на защиту, демонстрируют как теоретическую, так и практическую значимость работы.

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

Проведенное исследование выполнено автором на достаточном для получения достоверных результатов материале. Анализ эпидемиологических

показателей проведен на основании данных, представленных в 195 формах государственного статистического наблюдения по Ставропольскому краю и субъектам Северо-Кавказского федерального округа за 1990-2019 гг. Объем клинических наблюдений (1318 пациентов Ставропольского края и 388 пациентов СКФО с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0-17 лет; 392 детей 2-17 лет и 150 пациентов 18-24 лет с латентной туберкулезной инфекцией; 4159 пациентов в возрасте 18-24 лет из медицинской группы риска развития туберкулеза) достаточен для решения поставленных задач, обоснования выводов и практических рекомендаций.

Статистическая обработка результатов выполненной работы соответствует современным требованиям и позволяет считать их достоверными.

Новизна исследования определяется оценкой отдаленных результатов нового метода скрининга туберкулеза в Северо-Кавказском регионе с использованием иммунодиагностической кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Также использование новой схемы превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией будет способствовать снижению числа побочных реакций при приеме противотуберкулезных препаратов и повышению приверженности к лечению.

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.

Новая схема превентивного лечения может использоваться в клинической практике врачей-фтизиатров. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальностям «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни», «Эпидемиология».

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

В диссертационной работе О.Д. Бароновой раскрыты перспективы научной и практической значимости.



Автором научно доказана целесообразность перехода на новую модель скрининга туберкулеза у детей 8-17 лет. Определено, что изменение подхода к массовым обследованиям детей с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным позволило выявлять локальные формы туберкулеза при профилактическом обследовании у 87,4 % у детей в возрасте 8-14 лет (против 72,2% случаев по пробе Манту с 2 ТЕ) и выявлению туберкулеза у подростков на стадии малых и ограниченных клинических форм.

Использование в клинической практике схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина является безопасным, позволяет добиваться высокой эффективности химиотерапии на фоне снижения затрат на лекарственные препараты для купирования побочных реакций и клинко-лабораторные исследования в случае развития нежелательных явлений.

Обосновано использование кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для оценки эффективности превентивного лечения.

Разработаны новые организационные формы работы с лицами в возрасте 18-24 лет, позволяющие добиться повышения эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Сформулированные в работе практические рекомендации позволят повысить эффективность профилактических противотуберкулезных мероприятий.

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 Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и 8 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, Springer

### **Личный вклад автора**

Автором изучены научные публикации по теме исследования, проведен сбор материала для исследования, выполнен сравнительный анализ, обобщены

полученные данные и научно обоснованы выводы, которые отражены в диссертации и автореферате.

### **Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность**

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, 7 клиническими наблюдениями. Список литературы включает 403 источника, в том числе 122 в зарубежных изданиях. Иллюстрации высокого качества, облегчают восприятие материала.

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

**Обзор литературы** соответствует теме диссертации, большой по объему. Доказана необходимость проведения данного исследования, так как проблемные вопросы, рассматриваемые в работе, изучены недостаточно, отражены в незначительном числе литературных источников.

**Вторая глава** традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. Приведена территориальная характеристика базы исследования.

Для оценки результатов проведенной работы использованы общепринятые методы 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 за 30-летний период наблюдения. Отдельно проведен анализ по возрастной заболеваемости туберкулезом у детей 0-17 лет с акцентом на особенности



выявления и диагностики туберкулеза у детей до 1 года. Также проанализирована численность детей из групп риска развития туберкулеза за 10 лет наблюдения, динамика заболеваемости туберкулезом детей из групп фтизиатрического риска.

Главы диссертации, посвященные собственным наблюдениям, соответствуют поставленным задачам исследования.

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

В целом, эта глава дает представление о преимуществах нового метода скрининга туберкулеза по пробе с АТР у детей 8–17 лет в виде благоприятных изменения клинической структуры туберкулеза у детей 8-14 лет и подростков как в Ставропольском крае, так и в Северо-Кавказском федеральном округе.

**В пятой главе** определены предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. 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 медицинская 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, а также удовлетворительной 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. Автор обобщает полученные материалы и делает выводы, которые соответствуют поставленной цели и задачам и логично отражают полученные результаты. Диссертация заканчивается семь практическими рекомендациями. Рекомендации необходимо использовать в деятельности практических врачей.

Принципиальных замечаний по диссертации Бароновой О.Д нет. Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

К достоинствам работы следует отнести большой объем материала с глубоким анализом полученных результатов, что отражается в многочисленных выводах. Интересным и своевременным является внедрение метода видеофиксации приема, что особенно актуально в условиях пандемии ковидной инфекции.

Не совсем понятен акцент автора на эпидемической ситуации в Ставропольском крае, так как данный регион отражает общие эпидемические тенденции в РФ в отношении туберкулезной инфекции. Однако данное решение может быть обосновано дизайном исследования и мнением автора относительно представления данных в подобном ключе.



## 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 на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение во фтизиатрии, которое содержит новые подходы к повышению эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения, лиц в возрасте 18-24 лет. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, 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.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук (14.01.16 – Фтизиатрия), профессор,  
ведущий научный сотрудник,  
руководитель направления «Фтизиопедиатрия»,  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Санкт-Петербургский  
научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
главный внештатный детский специалист фтизиатр  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

в Северо-Западном федеральном округе

Довгалюк Ирина Федоровна

Подпись профессора И. Ф. Довгалюк заверяю.  
Ученый секретарь ученого совета ФГБУ «СПб НИИФ»  
Минздрава России, к.м.н.



 Муравьев А.Н.

«31» марта 2022 года

Адрес: 191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,  
Лиговский пр., д.2-4  
Телефон: 8(812)775-75-50, e-mail:prdovgaluk@mail.ru