

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «ННИИТ»

д.м.н. Н.В. Ставицкая

2022 год



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Бароновой Ольги Дмитриевны «Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста», представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время туберкулез, как социально значимое заболевание, остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. При анализе эпидемиологической ситуации по туберкулезу заболеваемость детей рассматривается отдельно, так как с помощью данного показателя можно не только оценить текущую ситуацию, но и составить эпидемический прогноз развития будущего резервуара инфекции. Несмотря на достигнутые успехи в организации противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации, совершенствование профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц молодого возраста остается приоритетной задачей национальных программ борьбы с туберкулезом.

Организация раннего выявления активного и латентного туберкулеза среди детей и подростков сохраняет свою актуальность. Важное место среди проводимых противотуберкулезных мероприятий занимает диспансерное наблюдение детей из групп риска развития туберкулеза, так как среди них показатель заболеваемости туберкулезом в десятки раз превышает показатель общей детской заболеваемости. Остаются нерешенными проблемы в организации превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

Продолжается поиск новых эффективных схем превентивного лечения с использованием противотуберкулезных препаратов, обладающих бактерицидной активностью. Не менее важным является организация амбулаторного превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией с сохранением контроля за принятыми лекарственными средствами со стороны медицинских работников. Таким образом, актуальность темы исследования и выполненной работы Бароновой О.Д. не вызывает сомнения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

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 соответствует отрасли народного хозяйства 91500 – здравоохранение. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Новизна исследования и полученных результатов

В проведенном исследовании автором выявлены региональные особенности развития эпидемии туберкулеза и определены факторы, влияющие на распространение туберкулеза среди детского населения в СКФО, 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 с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Впервые дана социальная и клиничко-эпидемическая характеристика группы детей, сформированной по положительным результатам кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Впервые внедрена схема превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией с использованием изониазида и рифапентина. 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, при использовании которой уменьшаются затраты на лекарственные препараты для купирования побочных реакций и клинико-лабораторные исследования в случае развития нежелательных явлений.

Впервые изучена динамика результатов иммунодиагностики с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов, получивших превентивное лечение.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

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

Научная значимость заключается в оценке новой модели скрининга туберкулеза у детей, подростков, лиц 18-24 лет. Полученные данные об отдаленных результатах внедрения нового метода скрининга с использованием иммунодиагностической кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным свидетельствуют о росте профилактического выявления активного туберкулеза с 72,2 до 87,4 % у детей в возрасте 8-14 лет и выявления туберкулеза у подростков на стадии малых, эпидемически не опасных клинических форм в 79,7 % случаев.

Практическая значимость выполненного исследования определяется внедрением новой схемы превентивного лечения детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией с включением изониазида и рифапентина. Отмечено завершение полного курса химиотерапии практически всеми пациентами, взятыми в исследование (97,7%). Доля нежелательных явлений при назначении изониазида и рифапентина не превышала 4,6 % случаев, что было в 2,1 раза реже, чем при назначении других схем превентивного лечения. Обоснована медико-экономическая целесообразность схемы изониазид и рифапентин в части снижения затрат на лекарственные препараты для купирования побочных реакций и клинико-лабораторные исследования в случае развития нежелательных

явлений. 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 уменьшает количество принятых лекарственных препаратов и позволяет сохранить контроль за каждой дозой противотуберкулезных препаратов со стороны медицинских работников.

Также с целью внедрения в клиническую практику изучена динамика результатов иммунодиагностики с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов, получивших полный курс превентивного лечения. Основным критерием медицинской эффективности превентивного лечения является отсутствие случаев развития активного туберкулеза в течение двух лет после химиотерапии. Результаты проведенного исследования позволили рассматривать динамику иммунологических проб, а именно пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, как дополнительный критерий эффективности превентивного лечения. Результаты проведенной работы свидетельствуют о снижении доли гиперергических проб с 54,1 до 4,6%, а также конверсии положительных проб в отрицательные у 15,8% детей через 24 месяца наблюдения.

Личный вклад автора

Автор непосредственно занимался разработкой гипотезы, дизайном исследования, ведением базы данных, сбором клинического материала на всех этапах исследования, научной интерпретацией и анализом полученных данных, а также разработкой практического применения полученных результатов.

Работа выполнена на достаточном фактическом материале: проведен анализ 195 форм государственного статистического наблюдения по Ставропольскому краю (СК) и субъектам Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) 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 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.

Также следует отметить активное личное участие автора в процессе внедрения нового метода скрининга туберкулеза у детей, подростков и лиц в возрасте 18-24 лет в Северо-Кавказском регионе.

Перспективное исследование новой схемы превентивного лечения с использованием изониазида и рифапентина проводилось под непосредственным контролем и при личном участии автора.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рассмотренные в диссертационной работе и публикациях вопросы имеют большое теоретическое и практическое значение.

Внедрение новой модели скрининга туберкулеза в Северо-Кавказском регионе существенно повысило эффективность выявления активного туберкулеза у детей и подростков на стадии ограниченных, малых клинических форм. Определены предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

По результатам проведенной работы доказана безопасность и медицинская эффективность схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина. Несомненной заслугой автора является сравнение экономических затрат при различных схемах превентивной химиотерапии, а также поиск наиболее оптимальной схемы превентивного лечения с использованием анализа «Затраты-эффективность».

Выделение факторов риска развития активного и латентного туберкулеза среди лиц 18-24 лет дает возможность целенаправленно применять профилактические и диагностические противотуберкулезные мероприятия.

Полученные данные внедрены в организационно-методическую и клиническую 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» по направлению подготовки 31.05.01 – лечебное дело и 31.05.02 – педиатрия.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 1 клинические рекомендации и 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.

Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференция различного уровня, в том числе международного. 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.

Структура и основное содержание работы, ее 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. Список литературы включает 403 источника, в том числе 122 в зарубежных изданиях.

Цель диссертационной работы заключается в повышении эффективности методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц молодого возраста, оптимизации превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

Во введении раскрыта актуальность выполненного автором исследования, цель и задачи, научная новизна и научно-практическая ценность. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает исчерпывающее представление о существующих подходах к профилактике, выявлению и диагностике туберкулеза у детей и лиц в возрасте 18-24 лет. В историческом аспекте представлено развитие основных направлений диагностики активной и латентной туберкулезной инфекции. Отражены изменения приоритетов при проведении химиопрофилактики и превентивного лечения лиц из групп риска развития туберкулеза. Отмечено, что по литературным данным использование схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина в детском возрасте остается малоизученным. Сопоставление данных наиболее авторитетных научных публикаций с результатами исследования автора убеждает в актуальности темы диссертационного исследования, своевременность которого не вызывает сомнения.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно отражен дизайн работы, представлены критерии отбора, дана детальная характеристика сравниваемых групп, описаны методы диагностики туберкулеза. Представлена территориальная характеристика базы исследования. Оценка полученных результатов проведена с использованием современных методов статистического анализа.

В третьей главе проведен эпидемиологический анализ распространения туберкулезной инфекции за 30 лет наблюдения в Ставропольском крае в сравнении с Северо-Кавказским федеральным округом, Российской Федерацией. Определены основные региональные факторы, оказавшие влияние на эпидемический процесс. Отдельно рассмотрены особенности диспансерного наблюдения детского населения в группах риска развития туберкулеза в условиях спада эпидемии, выявлены нерешенные проблемы при организации противотуберкулезной работы в регионе.

В четвертой главе обобщен опыт внедрения новой модели скрининга туберкулеза среди детей и подростков в Северо-Кавказском регионе и его

субъектах. Отражены преимущества новой модели скрининга с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного и последующей спиральной компьютерной томографии, которые заключаются в раннем выявлении туберкулеза органов дыхания при профилактических осмотрах, улучшении клинической структуры туберкулеза органов дыхания с преобладанием малых форм. Глава иллюстрирована четырьмя клиническими примерами, демонстрирующими вышеизложенные положения.

В пятой главе дана подробная характеристика группы детей, сформированной по положительному результату пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Отражены социальные факторы риска, возрастные особенности, проведена подробная оценка результатов иммунодиагностических проб и рентгенологических проявлений.

Пятая глава посвящена оценке эффективности и безопасности превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией. Изложены новые данные об использовании схемы превентивной химиотерапии с включением изониазида и рифапентина 1 раз в 10 дней в течение трех месяцев, что сопровождается уменьшением количества принятых таблетированных препаратов почти в 6 раз, что может способствовать высокой приверженности к лечению. Также в сравнении с другими традиционными схемами превентивного лечения отмечены преимущества новой схемы в виде редких побочных явлений и завершения полного курса лечения практически у всех лиц, включенных в исследование. Работа выполнена на достаточном по объему материале (включено в исследование 392 ребенка), клиническое наблюдение осуществлялось в течение 24 месяцев. Полученные результаты обработаны современными статистическими методами, достоверность не вызывает сомнения. Также проведен сравнительный анализ экономических затрат на организацию превентивного лечения с использованием различных схем химиотерапии. Доказано, что внедрение новой 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.

В седьмой главе изложены новые подходы к использованию аллергена

туберкулезного рекомбинантного у лиц в возрасте 18-24 лет для диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции, оценки эффективности превентивного лечения. Для иллюстрации эффективности использования кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и проведением СКТ ОГП лицам молодого возраста с положительным результатом пробы приведено три клинических примера.

В главе «Заключение» обсуждаются результаты проведенного исследования. В этом разделе диссертации еще раз убедительно подчеркиваются преимущества нового метода скрининга туберкулеза с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного, внедрение которого в Северо-Кавказском регионе позволило достигнуть значительного снижения распространения латентного и активного туберкулеза среди детского населения, лиц 18-24 лет. Изменение подходов к превентивному лечению с использованием новой схемы, включающей изониазид и рифапентин, дало возможность осуществлять контроль со стороны медицинских работников за каждым приемом противотуберкулезных препаратов, а также добиваться завершения полного курса лечения.

Выводы диссертации аргументированы, вытекают из полученных статистически достоверных результатов. Практические рекомендации (их 7) необходимо использовать в клинической практике врачей разных специальностей.

Диссертация представляет собой законченную работу. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненными достоинствами диссертационной работы О.Д. Бароновой является внедрение новых подходов к профилактическим противотуберкулезным мероприятиям в виде эффективного применения инновационной модели скрининга, новой схемы превентивного лечения в Северо-Кавказском регионе, внедрения иммунодиагностики по пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у лиц 18-24 лет. Все это позволило добиваться поэтапного улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в регионе. Рассмотрен значительный объем статистических материалов, использованы большие выборки пациентов для исследований. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Есть замечания технического характера:

1. Количество выводов избыточно, перегружено фактическим цифровым материалом.
2. В тексте встречаются незначительные стилистические ошибки.

Замечания не снижают научной ценности, теоретической и практической значимости полученных результатов исследования.

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 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.

