

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора

Лозовской Марины Эдуардовны,

заведующей кафедрой фтизиатрии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

на диссертацию Романовой Марии Алексеевны на тему:

«Сопутствующая патология у больных туберкулезом детей в возрастном и
временном аспектах», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность исследования сомнений не вызывает. Заболеваемость туберкулезом среди детей в Российской Федерации стабильно снижается. Тем не менее, сохранение резервуара туберкулезной инфекции способствует распространению латентной туберкулезной инфекции и появлению новых случаев заболевания среди детского населения.

Общее состояние здоровья детей имеет негативные тенденции. На настоящий момент катастрофически нарастает количество детей, имеющих хронические заболевания, 34% детей уже рождаются больными или заболевают в период новорожденности. Социально-экономическая нестабильность в обществе может поддерживать эту отрицательную динамику. Всплеск ВИЧ-инфекции среди взрослых вовлекает и детское население, регистрируются вновь выявленные случаи заражения ВИЧ новорожденных, подростков.

На фоне сложившейся современной обстановки, для поддержания снижения заболеваемости детским туберкулезом, необходимо учитывать наличие соматических и инфекционных болезней у детей. Это позволит избежать ложных диагностических результатов и получить большую эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

В связи с выше изложенным, диссертационное исследование Романовой

Марии Алексеевны, посвященное анализу закономерностей развития детского туберкулеза за 20-летний период наблюдения и изучения структуры сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний, для дальнейшей оптимизации диагностических и лечебно-профилактических противотуберкулезных мероприятий, представляется актуальным и своевременным, как для фтизиатрии, так и для педиатрии.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, двух глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 230 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 241 источника научной литературы, в том числе 200 отечественных и 41 зарубежный. Написан с глубоким анализом, чувствуется, что автор погружен в проблему, имеет собственное мнение, находит не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы раскрывает проблему детского здоровья в целом и туберкулеза у детей в частности. Автором приведены имеющиеся в литературе данные о сочетании туберкулеза и соматических, инфекционных заболеваний. Начало данной главы посвящено теме детского туберкулеза, ярко представлена ситуация по туберкулезу в мире, отмечена положительная динамика в России, отдельно выделен Сибирский регион Российской Федерации в котором проходило диссертационное исследование. Достаточное внимание уделено клиническим формам туберкулеза у детей на современном этапе. Описано увеличение вторичных форм туберкулеза органов дыхания и уменьшение первичных среди детей школьного возраста. Затронуты неблагоприятные факторы, влияющие на эпидемическую ситуацию, контакт с больными туберкулезом, социальный статус семьи. Наибольшая эпидемическая роль среди детского населения приходится на детей из малообеспеченных семей, имевших контакт с больным туберкулёзом.

Показаны особенности развития туберкулеза у вакцинированных и ревакцинированных прививкой БЦЖ детей. Интересны приведенные данные о возможности развития остро прогрессирующих форм туберкулеза у ревакцинированных детей, что объясняется большей активностью фагоцитарного звена и Th1-клеточного пути иммунного ответа.

В этом разделе не остались без внимания и возрастные особенности, автором подчеркнуто, что туберкулезом чаще болеют дети от 7 до 14 лет, что нашло подтверждение и в данной научно-исследовательской работе. Проведена параллель частоты выявления внелегочных форм туберкулеза у детей в Европе и на территории РФ.

Автором отмечено, что, по данным большинства источников литературы, происходит ухудшение здоровья детей, начало заболеваний в более младшем возрасте. Более чем у 1/3 детей заболевания выявляются уже в период новорожденности. Инвалидизация детского населения составляет не менее 10%. Накопление заболеваний с возрастом ребенка приводит к тому, что каждый ребенок имеет одновременно несколько болезней, способствует хроническому течению патологических процессов. Опасной тенденцией является описанный рост врожденных аномалий, болезней мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата. Присутствует и неблагоприятный социальный аспект, к среднему школьному возрасту большая часть детей пробуют алкоголь и табакокурение. Автором, на основе изученной литературы, констатируется факт увеличения количества запущенных случаев ВИЧ-инфекции у детей, что неминуемо способствует развитию вторичных заболеваний. Выделено, что проживание детей в крупных городах является фактором риска, приводящим к формированию пороков развития, бронхиальной астмы, что, в свою очередь, может способствовать появлению туберкулеза. Особое внимание в обзоре литературы уделено исследованиям туберкулеза в сочетании с сопутствующими заболеваниями. Автор приводит данные, свидетельствующие, что высокая распространенность сопутствующей патологии затрудняет диагностику туберкулеза, а у ряда пациентов способствует его развитию. Данный раздел литературного обзора будет интересен как фтизиатрам, так и педиатрам, так как

в нем представлен результат сочетания соматических болезней и туберкулеза, описан перечень сопутствующих болезней, с которыми сталкивались другие исследователи. Известно, что сопутствующую патологию чаще имеют дети с развившимся туберкулезом, чем инфицированные МБТ, однако новых данных о болезнях, ассоциированных с переходом инфицирования в заболевание туберкулезом не достаточно, что подтверждает актуальность проведенного исследования.

Необходимость коррекции подхода к противотуберкулезным диагностическим и лечебно-профилактическим мероприятиям у детей с соматической и инфекционной патологией, определяет актуальность и научную новизну проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором как оптимизация диагностических и лечебно-профилактических противотуберкулезных мероприятий у детей на основании анализа закономерностей развития детского туберкулеза за 20-летний период наблюдения и изучения структуры сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. В начале, автор выявляет закономерности развития туберкулеза на основании социального статуса, клинических форм, возрастных особенностей. Затем характеризует спектр соматических, инфекционных и паразитарных болезней социальных факторов риска у больных туберкулезом детей. Первая и вторая задачи представлены во временном (с 1995 по 2015 гг.) и возрастном (от 0 до 14 лет) аспектах. Третья задача заключается в определении взаимосвязи клинических форм и локализации туберкулеза с наличием сопутствующих болезней у детей. Четвертая задача посвящена выявлению заболеваний, ассоциированных с развитием туберкулеза у детей разного возраста. В дальнейшем, диссертант формирует алгоритм раннего выявления туберкулеза. Последняя пятая задача посвящена оценке возникновения нежелательных явлений у больных туберкулезом детей с сопутствующей патологией.

Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (71 таблица, 22 рисунка), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн неконтролируемого, продольного, ретроспективного исследования типа «случай-контроль» с охваченным временным периодом с 1995 по 2017 г. и описанием возрастных особенностей от 0 до 14 лет. В разделе подробно охарактеризованы критерии включения-исключения детей в первый и второй этап исследования, изложены методики клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Рисунок-схема дизайна исследования облегчает восприятие отдельных задач и позволяет увидеть исследование в целом. Доступным языком описаны методики статистической обработки данных.

В этом же разделе сопоставлена заболеваемость детей и взрослых в Омской области. Выделены этапы исследования с подробным описанием каждого. Даны характеристики когорты исследования по локализации и клиническим формам туберкулеза, охарактеризована сопутствующая патология по классам болезней. Для сравнения во временном аспекте сформированы периоды по пятилетним отрезкам времени, для анализа возрастного аспекта деление проведено на группы по периодам детства. Самым многочисленным оказался период с 2001 по 2005 гг., а в возрастной группе туберкулез чаще регистрировали у детей начального школьного возраста (7-11 лет). Для решения 4-й задачи введена группа сравнения из не болевших туберкулезом детей (не имевших различий по полу), изучена структура соматической патологии, возрастные особенности детей, как в основной группе, так и в группе сравнения. На завершающем этапе исследования были выделены две группы с наличием и отсутствием сопутствующих болезней, в каждой из которых сформировано две подгруппы с нежелательными явлениями на ПТП и без них.

Наибольший интерес представляют результаты собственных исследований. Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена динамике клинических форм и локализации туберкулеза у детей за период с 1995 по 2015 гг. сравнение проведено в таблицах сопряжения по пятилетним периодам (1995-1999 гг., 2001-2005 гг., 2006-2010 гг., 2011-2015 гг.).

Автором за период с 2011 по 2015 гг. отмечен сдвиг в сторону туберкулеза органов дыхания. Доказано поэтапное увеличение заболевших туберкулезом детей раннего возраста с 1995-1999 гг. к 2011-2015 гг. с 11% до 29,1%. Проанализированы способы выявления туберкулеза, где получена информация о снижении выявления туберкулеза по обращению и увеличение констатации туберкулеза у детей из групп риска к периоду 2011-2015 гг. Оценивая особенности развития туберкулеза у детей за 20-летний период наблюдения, диссертантом отмечено, что наибольшие отрицательные тенденции проявились в период с 2006 по 2010 гг. Они проявлялись увеличением количества распадов легочной ткани, осложнений туберкулезного процесса, максимальной долей вторичных форм туберкулеза у заболевших детей, максимальным процентом генерализаций в сравнении с более ранними периодами, снижением количества детей с изолированным внелегочным туберкулезом. В данной главе характеризуются формы и локализации туберкулеза по возрастным группам. В исследовании прослеживаются негативные тенденции за 20-летний период наблюдения в возрастной характеристике детского туберкулеза. У детей старше 7 лет зарегистрированы случаи вторичного туберкулеза, каждый десятый ребенок старше 11 лет был бактериовыделителем. Наибольший процент генерализаций туберкулеза пришелся на ранний возраст и препубертатный период. Количество изолированных внелегочных форм росло с возрастом детей, у детей раннего возраста в структуре внелегочных форм более 50 % пришлось на менингоэнцефалит туберкулезной этиологии.

В завершении главы диссертантом подводится итог, что во временном аспекте отмечается усложнение форм туберкулеза, в возрастном аспекте для различных периодов детства, характерны значимые отличия в структуре клинических форм туберкулеза.

В 4 главе диссертации автор оценивает динамику сопутствующих туберкулезу заболеваний по временным периодам, изучает частоту возникновения и ассоциации сопутствующей патологии в возрастном аспекте, а также уделяет внимание социальным особенностям семьи в ракурсе соматических и инфекционных болезней. Анализ этой главы способствовал важному

заклучению, что наибольшая частота сопутствующих заболеваний у детей в период с 2006 по 2010 г. была связана с наиболее сложной структурой клинических форм туберкулеза в этот период. При этом во всех периодах наиболее распространёнными были болезни системы кровообращения, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также некоторые инфекционные и паразитарные болезни. Сопутствующая туберкулёзу патология составляла в представленных возрастных группах от 78,7 % до 86,4 %, при этом чаще у детей раннего и среднего школьного возраста, чем дошкольного и начального школьного. Здесь же при помощи отношения шансов установлены ассоциированные с туберкулезом сопутствующие болезни для каждого периода детства. В работе убедительно доказано, что чаще сопутствующие туберкулезу болезни имели дети из социально неблагополучных семей, из чего автор сделал вывод, что эти данные должны быть использованы для коррекции алгоритма выявления туберкулеза.

В 5 главе диссертационного исследования для подтверждения ассоциации соматических болезней именно с туберкулезом взята группа сравнения из не болевших туберкулезом детей. Соматическая патология у заболевших туберкулёзом детей встречалась в 3 раза чаще, чем у не болевших. Подробно проведены расчеты классов соматической патологии у не болевших туберкулезом детей. С учетом полученных данных, а также информации об ассоциациях четвертой главы исследования сформирован алгоритм раннего выявления туберкулеза. Алгоритм учитывает социальные риски и ассоциированные с туберкулезом болезни, посредством него автор дает рекомендации участковым педиатрам по тактике противотуберкулезной работы на фоне ухудшения общего здоровья детского населения. Прокомментированы причины связей и приведены расчеты.

В главе 6 собственных исследований представлена оценка влияния сопутствующей патологии на возникновение нежелательных явлений в результате приема противотуберкулезных препаратов. Глава включает многогранный анализ, учитывающий различные варианты нежелательных явлений, спектр сопутствующей патологии, перечень противотуберкулезных препаратов

используемых в лечении детей, а также описание терапии сопровождения. Автором получены результаты, противоположные большинству исследований. Сопутствующая патология вне обострения не способствует увеличению нежелательных явлений основной терапии.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

В заключении обсуждаются результаты исследования. Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений полученных данных с имеющимися литературными данными по проблеме, оно полностью отражает суть работы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Вместе с представительной выборкой, в исследование включено 424 ребенка не болевших туберкулезом, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов,

сформулированных в диссертации. Впервые разработан и научно обоснован принципиально новый алгоритм раннего выявления туберкулеза на педиатрическом участке учитывающий, как социальный статус семьи ребенка, так и соматические, инфекционные заболевания.

Впервые обработан большой пласт теоретического материала за 20-летний период, отражающий динамику туберкулеза, распространенность и спектр сопутствующей патологии, на основе чего созданы запатентованные базы данных.

Впервые дана оценка ассоциации локализации, форм туберкулеза и сопутствующим болезням. Выявлена ассоциация туберкулеза органов дыхания и инфекционных и паразитарных заболеваний.

Впервые полученные данные об отсутствии влияния сопутствующей патологии вне обострения на переносимость ПТП и об отсутствии необходимости в этот период назначать терапию сопровождения.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Романовой М.А. результатов очевидна и заключается в возможности осуществлять дополнительный отбор для диагностики туберкулеза детей с неблагоприятным социальным статусом и ассоциированными с туберкулезом соматическими и инфекционными заболеваниями (что оправдано общей негативной тенденцией, характеризующей ухудшение здоровья детей), экономно, учитывая определенную возрастную группу. Разработанные базы данных, а также полученная информация о динамике туберкулеза и сопутствующих ему заболеваний, которые могут быть использованы для дальнейших исследований, как материал сравнения, так и в обучающем процессе медицинских вузов.

Предлагаемый алгоритм доступен к применению в условиях любого педиатрического участка, а также амбулаторной фтизиатрической службы, и соответственно может быть широко использован во фтизиатрической и педиатрической практике.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», БУЗОО «Детская городская

поликлиника №2 им. Скворцова». Материалы исследования используются в учебном процессе профильной кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в детских поликлиниках городского и областного масштаба, амбулаторных учреждениях противотуберкулезной службы, оказывающих помощь пациентам детского возраста. Результаты исследования и разработанные диссертантом алгоритмы могут быть положены в основные направления работы врачей фтизиатров, педиатров, оказывающих помощь детям. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии, педиатрии медицинских вузов.

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 17 научных работах, в т.ч. 12 работ в журналах, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе, на Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии в многопрофильном стационаре» (Орёл, 2014); на 4-м, 5-м, 6-м конгрессах Национальной Ассоциации фтизиатров (СПб., 2015, 2016, 2017); на 3-й Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Москва, 2015); на Российской научно-практической конференции молодых ученых с Международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2015), на 4-й Ежегодной научной конференции, посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2016); на Международной научно-

практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (СПб., 2016); на региональной научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез как социальная болезнь и миграция» (Смоленск, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии» (Москва, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема» (Курск, 2016).

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

В целом диссертация Романовой М.А. оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией к диссертанту появились вопросы, не умаляющие ценности проведенного исследования:

1. Чем Вы можете объяснить отсутствие связи наличия сопутствующей патологии у ребенка с развитием неблагоприятных побочных реакций химиотерапии туберкулеза? 2. Наблюдались ли обострения сопутствующих заболеваний на фоне химиотерапии?

Заключение

Диссертационная работа Романовой Марии Алексеевны на тему: «Сопутствующая патология у больных туберкулезом детей в возрастном и временном аспектах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной и важной научной задачи по совершенствованию диагностических и лечебно-профилактических противотуберкулезных мероприятий у детей с соматическими и инфекционными заболеваниями, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Романовой Марии Алексеевны по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013

года № 842; (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фтизиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук
(14.01.16 – фтизиатрия),
профессор

Лозовская
Марина Эдуардовна

Почтовый адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Тел. (812) 295-06-46
Адрес электронной почты: spb@gpma.ru



Лозовской М.Э.
Бодякова С.А.
20