

6x №4 ср від 11.02.21р.

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного медичного університету, доктора медичних
наук, професора Бутова Дмитра Олександровича
на дисертаційну роботу Доценко Ярослави Ігорівни «Латентна
туберкульозна інфекція у дітей: удосконалення діагностики та ведення
випадку», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Серед 53 країн Європейського регіону ВООЗ і 18 країн із найбільш високим
тягарем туберкульозу Україна посідає четверте місце за загальною
захворюваністю на туберкульоз (ТБ) та п'яте – за захворюваністю дітей (WHO,
2017).

Хворі на ТБ діти є індикатором розповсюдженості ТБ в популяції (WHO,
2018). Розрахунковий показник ВООЗ щодо захворюваності дітей в Україні в 4,5
рази перевищує офіційний показник МОЗ України, що свідчить про колосальне
недовиявлення хворих (WHO, 2017).

Останніми роками захворюваність на туберкульоз у дітей в Україні не
зменшується. Спостерігається негативна динаміка клінічних форм туберкульозу
за категоріями диспансерного спостереження в бік збільшення розповсюджених
та ускладнених форм. Щорічно майже в кожній області діти помирають від ТБ
внаслідок несвоєчасного виявлення.

Важливим напрямком наукових досліджень у галузі дитячої фтизіатрії є
вивчення факторів ризику та прогнозування несприятливого перебігу
туберкульозу, удосконалення підходів до діагностики. Діагностика
туберкульозної інфекції у дітей вважається набагато складнішою і менш
вивченою, ніж у дорослих. Все вищезазначене зумовило необхідність проведення
даної дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація Доценко Ярослави Ігорівни «Латентна туберкульозна інфекція у дітей: удосконалення діагностики та ведення випадку» є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Удосконалити діагностику туберкульозної інфекції у дітей» (номер державної реєстрації 0113U000270).

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше в Україні були проведені епідеміологічні дослідження по виявленню груп ризику з латентною ТБ інфекцією (ЛТІ) протягом 12 років та вивчена залежність даних контингентів від скорочення об'ємів профілактичного обстеження дитячого населення.

Вивчені сучасні дані щодо виявлення ЛТІ та контактів з хворими на ТБ у дітей – переважну більшість таких дітей виявляють саме під час проведення планової туберкулінодіагностики. Звертає на себе увагу той факт, що у дітей з ЛТІ під час збору анамнезу та обстеження досить часто виявляли контакти з хворими на туберкульоз.

Вперше в Україні для поліпшення діагностики туберкульозної інфекції проведені дослідження із застосуванням імунологічного внутрішньошкірного тесту з високоспецифічними рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), які довели високу діагностичну значущість тесту, що особливо важливо за неможливості мікробіологічного підтвердження етіології захворювання.

Запропонована технологія виявлення та персоніфікованого ведення пацієнта з ЛТІ, яка передбачає застосування проби Манту та внутрішньошкірного тесту з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), певну послідовність проведення діагностичних заходів і дозволяє визначити тактику ведення пацієнта. Це дає можливість на 42,0 % скоротити контингенти дітей з ЛТІ, які потребують профілактичного лікування та зменшити частоту відвідування туб. диспансеру.

Вперше розроблена модель прогнозування ризику розвитку локального туберкульозу у дітей з ЛТІ з урахуванням анамнестичних, клінічних даних та результатів високоспецифічного імунологічного тесту з рекомбінантними білками (CFP-10, ESAT-6).

Новизна проведених досліджень підтверджена Державним Патентом України на корисну модель «Спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей» № 102002 № 2015 03670 ; заявл. 20.04.15 ; опубл. 12.10.2015, Бюл. № 19. – 8 с.

Практичне значення і впровадження результатів роботи.

Зниження обсягів профілактичного обстеження дитячого населення на ТБ за допомогою проби Манту призводить до недовиявлення випадків інфікування мікобактеріями туберкульозу (МБТ). Результати дослідження показали важливість проведення скринінгового обстеження дітей на туберкульозну інфекцію та необхідність удосконалення раннього виявлення інфікування МБТ у дітей.

Для поліпшення діагностики туберкульозної інфекції рекомендовано використання тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, використання його при виявленні інфікування МБТ і діагностики постvakцинальної алергії.

З метою покращення діагностики розроблена модель прогнозування вірогідності розвитку локального туберкульозу у дітей, інфікованих МБТ яка визначає вагомі фактори ризику для прогресування туберкульозної інфекції у результаті чого досягається підвищення точності прогнозування ризику розвитку локальної форми туберкульозу у дітей із латентною туберкульозною інфекцією на 28,5 %.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність відділення туберкульозу органів дихання у дітей Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», пульмонологічного відділення Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарні, ДЗ «Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій Барвінок» МОЗ України та в учебний процес кафедри дитячої фтизіатрії

і пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології ПВНЗ «Київський медичний університет». Матеріали дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та обговорювалися на вітчизняних та міжнародних конференціях.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко, обґрунтовані та вірогідні. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні на достатній кількості спостережень. Для аналітико-статистичної обробки отриманих результатів використані ліцензійні програмні продукти, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Доценко Ярослави Ігорівни є завершеною науковою працею та відповідає існуючим вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Текст дисертації викладено на 195 машинописних сторінках, складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку літератури, що містить 187 джерел (157 – закордонних, 30 – українських). Матеріали дисертаційної роботи ілюстровано 8 рисунками та 68 таблицями.

Анотація представлена українською та англійською мовами, в ній викладено результати дослідження та практична цінність роботи.

Вступ написано відповідно до вимог до написання дисертаційних робіт. У ньому чітко сформульовані актуальність обраної теми, мета і завдання дослідження, викладена наукова новизна отриманих результатів та її практичне

значення. Надана інформація про апробацію результатів дослідження, їх публікацію та впровадження в практичну діяльність.

Огляд літератури охоплює важливі питання, містить три підрозділи, які, відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, висвітлюють основні наукові досягнення в досліджуваній проблемі та окреслюють невирішені питання. Проведений дисертанткою аналіз сучасної наукової літератури вказує на її професіоналізм та глибоке розуміння як теоретичних, так і практичних аспектів проблеми, а висновок щодо літературних даних вказує на актуальність обраної теми дослідження.

У розділі «**Матеріали та методи дослідження**» ґрунтовно висвітлені клінічна характеристика хворих, використані методи дослідження, статистичні методи обробки отриманих даних, посилання та дотримання вимог біоетики. Підбір груп дослідження, обсяг клінічного матеріалу відповідає завданням дослідження. Обчислення результатів дослідження проводилося із застосуванням стандартних статистичних методів, що забезпечують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності, а метод статистичного аналізу за Вальдом (A. Вальд, 1960) дав змогу сформувати модель кількісної оцінки чинників ризику розвитку локального туберкульозу. Методи дослідження є сучасними та адекватними і відповідають задачам дисертаційної роботи.

Розділ 3 «Динаміка контингентів групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією в Україні за 12 років» детально висвітлює структуру та розповсюдженість латентної туберкульозної інфекції у дітей. Дисертантка визначила, що кількість дітей з латентною туберкульозною інфекцією зменшилася протягом 12 років у 1,8 рази, при цьому захворюваність дітей на активний туберкульоз залишається приблизно на одному рівні, що свідчить про неякісне профобстеження дитячого населення. Захворюваність на туберкульоз дітей із контакту з бактеріовиділовачами майже у 105 разів перевищує загальну захворюваність дітей.

Розділ 4 «Особливості клінічного перебігу та результатів специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією»

присвячений вивчені даних анамнезу, результатів обстеження та особливостей клінічного перебігу дітей з латентною туберкульозною інфекцією і містить два підрозділи. Проведений аналіз свідчить про те, що у третини дітей було виявлено контакт з хворими на туберкульоз. Мінімальні скарги були лише у 46,5 % дітей з латентною туберкульозною інфекцією та майже у половини (48,0 %) були незначні зміни в загальному аналізі крові.

Розділ 5 «Результати специфічних внутрішньошкірних проб на туберкульоз у осіб з іншими проявами туберкульозної інфекції і у здорових дітей» представлено чотирма підрозділами. Було підтверджено високу чутливість тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним (позитивні реакції у 94,8 %, дітей, хворих на туберкульоз) та специфічність (0,0 % позитивних реакцій у здорових дітей). Встановлено, що у людей із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу позитивний результат тесту був у 40,9 %, а у медичних працівників з професійним контактом з хворими на туберкульоз – 43,3 %, це можна розцінювати як активність туберкульозної інфекції в організмі

Розділ 6 «Особливості стану імунної системи у дітей з різними проявами туберкульозної інфекції» присвячений вивченню стану імунної системи у дітей з латентною туберкульозною інфекцією та туберкульозом і складається з двох підрозділів. Дослідження показали, що в обох групах дітей (як з латентною туберкульозною інфекцією так із туберкульозом) було збільшення рівня протитуберкульозних антитіл, зменшення відносного числа В-лімфоцитів, пригнічення фагоцитозу та зростання рівня імуноглобуліну Е.

Розділ 7 «Технологія виявлення та персоніфікованого ведення випадку латентної туберкульозної інфекції» – розроблена технологія виявлення та ведення випадку латентної туберкульозної інфекції у дітей дозволяє на 42,0 % скоротити контингенти, які потребують за результатами проби Манту диспансерного спостереження та профілактичного лікування і, відповідно, зменшити кількість відвідувань туб. диспансеру пацієнтами.

Розділ 8 «Модель оцінки ризику розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією» присвячений пошуку

прогностичної моделі, яка дозволяє підвищити ймовірність розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією. Дисертантою викладено матеріал щодо розробки моделі кількісної оцінки вираженості несприятливих чинників у розвитку туберкульозу методом статистичного аналізу за Вальдом. Визначені комбінації трьох і більше несприятливих чинників, які за сумою балів (діагностичний коефіцієнт +13 і більше) свідчили про несприятливий перебіг латентної туберкульозної інфекції. Модель прогнозування дає можливість фтизіатрам та фтизіопедіатрам обрати відповідну тактику ведення дітей з найбільш інформативно значущими чинниками ризику.

Розділ «Узагальнення результатів дослідження» свідчить про клінічний досвід дисертанта, здатність до наукового аналізу, містить підсумок дисертаційного дослідження, підґрунтя для висновків та практичних рекомендацій.

Висновки логічні, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, чітко випливають з результатів проведеного дослідження, підтверджуються статистичними показниками. Практичні рекомендації ґрунтуються на проведенному дослідженні та дозволяють практичному лікарю використовувати їх у роботі.

Перелік літератури містить 201 найменування, з яких 163 – закордонних, 38 – вітчизняних; оформленій відповідно до вимог щодо подання літературних джерел.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах та
авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковані 21 наукова робота (із них 1 одноосібно), серед яких 11 статей (5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 1 стаття у зарубіжному виданні); 10 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (з них 1 – за кордоном у міжнародному виданні) та 1 патент на корисну модель.

Автореферат відповідає змісту роботи, у ньому викладені основні положення, висновки та практичні рекомендації. Він структурований, відповідає сучасним вимогам щодо оформлення автореферату дисертаційних робіт.

Недоліки дисертаційної роботи

Автореферат та дисертаційна робота побудовані відповідно існуючих вимог МОН України. На етапі рецензування у дисертаційній роботі були виправлені окремі стилістичні помилки та некоректні формулювання, які дисерантка виправила у подальшому в авторефераті та дисертації. Дані помилки не є суттєвими та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. Хотілось би отримати уточнення окремих положень і обговорити такі питання:

1. Наскільки важливе скринінгове обстеження на туберкульоз дітей в Україні в сучасних умовах?
2. Які зміни імунітету описують в літературних джерелах при латентній туберкульозній інфекції та локальному туберкульозі та які зміни спостерігали ви в рамках вашої дисертаційної роботи?

Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність закладів загальної мережі, протитуберкульозних закладів з метою удосконалення і підвищення точності діагностики та ведення дітей з латентною туберкульозною інфекцією. Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі студентів, лікарів-інтернів і слухачів факультету післядипломної освіти вищих медичних навчальних закладів України III – IV рівнів акредитації на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Доценко Ярослави Ігорівни «Латентна туберкульозна інфекція у дітей: удосконалення діагностики та ведення випадку», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Білогорцевої Ольги Іванівни, яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за

спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія, є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, в якій представлене вирішення актуальної задачі фтизіатрії – уdosконалення діагностики та ведення випадку латентної туберкульозної інфекції у дітей, розробка моделі прогнозування ризику розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією шляхом визначення діагностично значущих клінічних предикторів захворювання і результатів інноваційного високоспецифічного імунологічного тесту з рекомбінантними білками. Дисертаційна робота виконана у Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» під науковим керівництвом завідувачки відділення дитячої фтизіатрії, доктора медичних наук, професора Білогорцевої Ольги Іванівни.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень та практичним значенням одержаних результатів дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій зі спеціальністі 14.01.26 – фтизіатрія та відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
професор кафедри фтизіатрії
та пульмонології
Харківського національного
медичного університету,
д-р мед. наук, професор



Д. О. Бутов