

Вх №24 ср Від 11.02.21р.

ВІДГУК

**офіційного опонента завідувача кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця доктора
медичних наук, професора Петренка Василя Івановича
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 дисертації.

Незважаючи на беззаперчні досягнення сучасної медицини, туберкульоз продовжує залишатися однією з найважливіших проблем сьогодення. Україна, згідно з оцінками ВООЗ, віднесена до 18 країн Європейського регіону з високою розповсюдженістю туберкульозу. Протягом тривалого часу наукові дослідження в світі стосувалися переважно туберкульозу у дорослих, як найбільш епідеміологічно-небезпечного. Останні роки міжнародні медичні організації акцентують увагу на необхідності вивчення проблем дитячого туберкульозу.

В умовах нинішньої ситуації з туберкульозу в Україні, яка характеризується недостатньою якістю ранньої діагностики, ефективності лікування та недостатнім проведенням заходів профілактики, виникає негайна потреба вдосконалення стратегії боротьби з цією недугою. Необхідність вдосконалення методів ранньої діагностики туберкульозу у дітей обумовлена особливостями клінічного перебігу туберкульозу в цьому віці (часто спостерігається мало- або безсимптомний перебіг захворювання), низьким відсотком виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) у дітей.

Виявлення туберкульозу у дітей і підлітків у самому ранньому періоді первинного інфікування здійснюється на основі регулярно проведеної туберкулінодіагностики. В якості метода масової туберкулінодіагностики у дітей та підлітків використовують внутрішньошкірну туберкулінову пробу Манту с 2 ТО. Внутрішньошкірне введення туберкуліну людині, організм якої попередньо був сенсibilізований шляхом спонтанного інфікування або в результаті вакцинації БЦЖ, викликає відповідну специфічну алергічну реакцію.

У зв'язку з вищезазначеним, актуальність дисертаційного дослідження Доценко Ярослави Ігорівни «Латентна туберкульозна інфекція у дітей:

удосконалення діагностики та ведення випадку» є актуальним, обґрунтованим і має наукове та практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Удосконалити діагностику туберкульозної інфекції у дітей» (номер державної реєстрації 0113U000270), 2013–2015 рр. Здобувачкою проводила аналіз літературних джерел за темою дослідження, брала участь у відборі пацієнтів за темою та у створенні електронної бази даних.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

У дисертаційному дослідженні Я. І. Доценко вперше в Україні проведені епідеміологічні дослідження щодо вивчення динаміки виявлення груп ризику з латентною туберкульозною інфекцією та визначена залежність цих контингентів від скорочення об'ємів профілактичного обстеження дітей.

Отримані сучасні дані щодо шляхів виявлення латентної туберкульозної інфекції та контактів з хворими на туберкульоз у дітей на першому рівні надання медичної допомоги, які свідчать, про те, що 85,0 % дітей вказаних груп ризику виявлялося при плановій туберкулінодіагностиці, а не за зверненням та з приводу контакту.

Вперше в Україні та серед перших країн світу з метою діагностики туберкульозної інфекції проведені дослідження із застосуванням інноваційного 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.

Вперше розроблена технологія виявлення та персоніфікованого ведення пацієнта з латентною туберкульозною інфекцією, яка передбачає застосування внутрішньошкірного інноваційного імунологічного тесту з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), проби Манту (техніка проведення однакова), певну послідовність їх проведення та інших діагностичних заходів і дозволяє визначити тактику ведення пацієнта. У дітей з позитивною реакцією на пробу Манту, та негативним результатом тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, при виключенні епідеміологічного та клінічних факторів ризику, можливо утриматись

від превентивного лікування, що дозволяє уникнути токсичного впливу специфічних препаратів, значно скоротити контингенти диспансерного спостереження (майже на 42,0 %), кратність відвідування фтизіатра, навантаження на лікаря і, відповідно, витрати на ведення пацієнта.

Вперше запропонована модель прогнозування ризику розвитку активного туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією з урахуванням анамнестичних, клінічних предикторів та результатів високоспецифічного інноваційного імунологічного внутрішньошкірного тесту з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10,).

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

Практичне значення отриманих результатів.

Встановлено чіткий зв'язок між зменшенням виявлення дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією в Україні та скороченням об'ємів профілактичного обстеження дітей на туберкульоз за допомогою проби Манту, що призводить до недовиявлення випадків латентної туберкульозної інфекції. Отримані дані свідчать про те, що в сучасних епідеміологічних умовах необхідний контроль над латентною туберкульозною інфекцією та виявлення контактів з хворими на туберкульоз, що потребує проведення скринінгового обстеження дітей на туберкульоз та удосконалення раннього виявлення туберкульозної інфекції у дітей.

З метою оптимізації діагностики туберкульозної інфекції рекомендовано застосування проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним та включення даного методу в технологію виявлення інфікування МБТ і диференціальної діагностики інфекційної та поствакцинальної алергії.

З метою підвищення ефективності діагностики, на підставі вивчення та порівняльного аналізу особливостей перебігу латентної туберкульозної інфекції та активного туберкульозу, розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією, яка дозволяє визначати найбільш вагомі предиктори та патерни прогресування туберкульозної інфекції (за оцінкою ДК ≥ 3 для кожної ознаки та сумою ДК ≥ 13 , відповідно) та, відповідно, планувати превентивні заходи для попередження розвитку захворювання.

Основні результати дослідження впроваджені 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», кафедри фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри дитячої фтизіатрії та пульмонології ХМАПО, кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет», відділення Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарні, ДЗ «Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій Барвінок МОЗ України».

Зміст та побудова дисертації.

Дисертація написана державною мовою на 203 сторінках основного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єкта та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку посилань (201 джерело, із них 163 – іноземних, 38 – українських). Робота ілюстрована 68 таблицями і 8 рисунками.

У **вступі** проаналізований стан проблеми, обґрунтовано необхідність і своєчасність даної наукової роботи, представлено мету та завдання дослідження, які спрямовані на вирішення актуальної задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності заходів щодо діагностики латентної туберкульозної інфекції та її лікування. В даному розділі також сформульовано новизну та практичне значення роботи, описано впровадження її результатів в охорону здоров'я, наведено перелік доповідей і публікацій за темою дисертації.

У **першому розділі (Огляд літератури)** автором проаналізовані дані наукової літератури щодо питань латентної туберкульозної інфекції у дітей, вказано проблеми, які потребують вивчення та аналізу, а саме: визначення поширеності, особливостей клінічного перебігу, можливостей діагностики та підвищення ефективності ведення випадку латентної туберкульозної інфекції у дітей. За результатами аналізу наукових публікацій дисертант робить висновок про важливість раннього виявлення туберкульозної інфекції у дітей різного віку, складність діагностики інфікування мікобактеріями туберкульозу. Розділ демонструє актуальність проблеми та необхідність глибокого вивчення анамнестичних, клінічних, загально-лабораторних, та імунологічних особливостей

з метою комплексної діагностики та підвищення ефективності виявлення туберкульозної інфекції у дітей.

У розділі 2 (Матеріали та методи дослідження) висвітлено дизайн дослідження, критерії відбору хворих, розподіл за групами та надана загальна характеристика пацієнтів. У розділі представлена інформація щодо клінічних, імунологічних та рентгенологічних методів обстеження, а також охарактеризовані методи статистичної обробки матеріалу. Обстежена достатня кількість пацієнтів, групи дослідження репрезентативні: 275 дітей з латентною туберкульозною інфекцією (139 хлопчиків та 136 дівчат); 116 дітей, хворих на туберкульоз органів дихання; 44 – дітей із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу органів дихання та 60 здорових дітей. Дизайн дослідження, значний обсяг клінічного матеріалу, адекватні статистичні методи дослідження дали змогу автору отримати достовірні дані у відповідності до поставлених завдань.

Розділ 3 висвітлює особливості поширеності та структури латентної туберкульозної інфекції у дітей в Україні протягом 2006–2017 рр. На підставі проведених досліджень дисертантом визначені особливості епідеміологічної ситуації серед дітей з груп ризику по захворюванню на локальні форми туберкульозу – інфіковані МБТ та контактні з хворими на туберкульоз.

Проведений аналіз виявив, що кількість контингентів дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією зменшилася у 1,8 рази, при цьому захворюваність дітей на локальні форми туберкульозу зберігається майже на одному рівні, що свідчить про недовиявлення дітей, інфікованих МБТ.

У дітей (0–14 р.) із контакту з бактеріовиділювачами захворюваність на туберкульоз переважає загальну захворюваність дітей відповідного віку в 104,6 разів, захворюваність підлітків (15-17 р.) в 38,9 разів, захворюваність дітей з контакту з хворими без бактеріовиділення – в 9,1 та 3,4 рази, відповідно.

4 розділ складається із двох підрозділів. У них дисертант аналізує особливості клінічного перебігу, анамнестичні дані, результати загальноклінічного обстеження дітей та специфічних внутрішньошкірних тестів, а також динаміку внутрішньошкірних тестів. Встановлено, що майже у третини дітей з латентною туберкульозною інфекцією було виявлено контакт з хворими на туберкульоз. У 48,0 % дітей було виявлено мінімальні зміни в загальному аналізі крові (лімфоцитоз, лімфопенія, збільшення ШОЕ). За даними обстеження в динаміці (з урахуванням віддалених результатів – 1 рік і більше) діти з негативною реакцією на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним при відсутності

контакту з хворим на туберкульоз, не потребують проведення хіміотерапії, що дозволяє уникнути токсичного впливу специфічних препаратів, значно зменшити об'єми обстеження і, відповідно, зменшити витрати на ведення випадку.

У розділі 5, який представлено чотирма підрозділами, наведені результати імунологічних внутрішньошкірних проб у дітей з активним туберкульозом, залишковими змінами після перенесеного туберкульозу, дорослих осіб із професійним контактом з МБТ та здорових дітей. За результатами спостережень визначено, що у дітей з локальними формами туберкульозу відсоток позитивних реакцій на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним досягає 94,8 %, у здорових – 0,0 % – що показує чутливість та специфічність даного тесту. У осіб із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу позитивний результат тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним був у 40,9 %, що можна розцінювати як маркер активності туберкульозної інфекції в організмі

У розділі 6 який також складається з двох підрозділів проведено аналіз показників стану імунної системи у дітей з латентною туберкульозною інфекцією та локальним туберкульозом віком від 6 до 16 років. Визначалася абсолютна та відносна кількість Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів; рівень імуноглобулінів, протитуберкульозних антитіл, показники функціональної активності гранулоцитів і моноцитів.

7 розділ відображає порядок дій лікаря на різних рівнях надання медичної допомоги після проведення скринінгу на туберкульоз за допомогою проби Манту. Дана технологія виявлення та ведення випадку латентної туберкульозної інфекції дозволяє скоротити контингенти диспансерного спостереження та зменшити потребу у профілактичному лікуванні для певних груп пацієнтів.

У розділі 8 були визначені найбільш суттєві чинники ризику розвитку локальних форм туберкульозу та розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією. Представлена модель за допомогою суми рангів найсуттєвіших факторів ризику дозволяє визначити можливість розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією, це сприятиме виявленню органного туберкульозу та більш ранньому початку антимікобактеріальної терапії.

У розділі узагальнення результатів дослідження міститься аналіз отриманих результатів дослідження, свідчить про клінічний досвід дисертанта,

здатність до наукового аналізу. Розділ містить підсумок дисертаційного дослідження, підґрунтя для висновків та практичних рекомендацій.

Висновки дисертації ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно випливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням.

Практичні рекомендації обґрунтовані, сформульовані зрозуміло, чітко, є доступними для використання в закладах первинної медичної допомоги.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на достатній кількості клінічних досліджень (275 пацієнтів з ЛТІ). Методи дослідження сучасні та адекватні поставленим завданням. Статистична обробка даних проведена ретельно і підтверджує достовірність отриманих результатів. Назва дисертації відповідає змісту. Висновки, практичні рекомендації випливають з отриманих результатів, сформульовані логічно.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертації опубліковані у 21 науковій роботі (із них 1 одноосібно), серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 1 стаття у зарубіжному виданні; 6 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (з них 1 – за кордоном у міжнародному виданні); 1 патент на корисну модель.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

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 дисертантка 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. Чи можна відрізнити післявакцину алергію від інфікування МБТ при застосуванні внутрішньошкірного тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним.

2. У який термін після проби Манту можна проводити тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним?

Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці

медичних установ із метою підвищення ефективності діагностики та ведення випадку латентної туберкульозної інфекції у дітей. Матеріали дисертації заслуговують на відображення у вигляді інформаційного листа (методичних рекомендацій чи навчального посібника).

Відповідність дисертації встановленим вимогам

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, є завершеною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані дані, що в сукупності вирішують актуальну наукову задачу фтизіатрії щодо вивчення перебігу латентної туберкульозної інфекції у дітей.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно впливають з отриманих результатів та чітко сформульовані. Достовірність отриманих даних підтверджена достатньою кількістю спостережень та адекватною статистичною обробкою. Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значущістю дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р № 567 щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця
доктор медичних наук, професор



В. І. Петренко

