

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Браженко Ольги Николаевны на диссертационную работу Халафовой Эльвиры Теймуровны на тему: «Профилактика туберкулеза у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

### Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, что даже позволило исключить Россию из перечня стран с высоким бременем туберкулеза. Однако люди с психическими расстройствами подвержены более высокому риску заражения туберкулезом, чем все население в целом. Это связано с их социальной дезадаптацией, несоблюдением санитарных правил, длительным проживанием в социальных домах и, соответственно, тесным контактом с проживающими, а наличие других сопутствующих заболеваний способствует снижению иммунной реактивности организма.

По данным последних исследований наличие психиатрической патологии влияет на функционирование иммунной системы, определяя высокую восприимчивость к инфекции. Подавление клеточного иммунитета может способствовать реактивации туберкулезного процесса, а также манифестации латентной туберкулезной инфекции. Лечение латентной туберкулезной инфекции является неотъемлемой частью в снижении заболеваемости туберкулезом. До настоящего времени не изучен потенциальный вклад латентной туберкулезной инфекции в пополнение активного резервуара туберкулеза и возможного предупреждения его манифестации у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах.

Существуют многочисленные публикации о несвоевременном выявлении туберкулеза у пациентов с психиатрической патологией, ввиду сложности его диагностики в этой когорте. Проведение микроскопического исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии у них для раннего выявления туберкулеза затруднено и неинформативно. Это связано с трудностями забора мокроты, снижением кашлевого рефлекса и сухостью слизистых оболочек дыхательных путей на фоне приема психотропных препаратов. Проводимое обследование на туберкулез способствует выявлению как уже заболевших, так и лиц с латентной туберкулезной инфекцией, являющимися потенциальным резервуаром туберкулеза. Имеются единичные публикации, указывающие на значимую частоту обнаружения у лиц с психической патологией положительной реакции на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

В научной литературе опубликованы многочисленные данные об эффективности лечения туберкулеза в сочетании с психическими расстройствами, но отсутствуют данные о профилактических противотуберкулезных мероприятиях у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах, что делает необходимым усовершенствовать комплекс противотуберкулезных мероприятий у данного контингента.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Халафовой Эльвиры Теймуровны несомненна, обусловлена высокой востребованностью и практической значимостью во фтизиатрии, новизной выбранного направления, его соответствием тренду отечественных и мировых научных исследований.

*Цель исследования* была сформулирована автором как совершенствование профилактических противотуберкулезных мероприятий у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах. Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 5 взаимосвязанных и адекватных цели задач, свидетельствующих о последовательности в проведении исследования и его комплексности.

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

Диссертация выполнена на хорошем научно-методическом уровне.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достигнута путем применения современной методологии исследования, проведением всех необходимых исследований на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям и статистической обработкой полученных данных с использованием пакета современных компьютерных программ, что соответствует критериям доказательной медицины.

На защиту автор выносит 7 основных выводов и 3 практические рекомендации. Все они сопоставимы с данными литературы и логично вытекают из проведенных автором исследований. Выводы сделаны на статистически достоверных данных, получивших также обоснование со стороны современных знаний в области фтизиатрии. Они неоднократно доложены и обсуждены на различных профильных научных симпозиумах и конференциях, а также были представлены в 3 печатных работах в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук. Практические рекомендации полностью отражают результаты выполненной диссертационной работы.

Таким образом степень обоснованности научных положений, выносимых на защиту, сформулированных выводов и рекомендаций высокая и позволяет рекомендовать их к клиническому использованию.

### **Научная новизна и научно-практическая значимость исследования, достоверность полученных результатов**

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Впервые показано, что есть зависимость распространенности латентной туберкулезной инфекции у лиц с психическими расстройствами, заселившихся в

социальные дома, и распространенности туберкулеза с микобактериовыделением в данном регионе в год заселения.

Установлено, что после выявления больных туберкулезом даже без бактериовыделения среди жильцов социальных домов и их изоляции, у контактных с ними лиц с психической патологией в зонах эпидемических очагов туберкулеза происходило увеличение числа впервые положительных результатов кожных проб с АТР в течение последующих 3 лет наблюдения.

Обоснована необходимость проведения однократного превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции у лиц с психической патологией, проживающими в социальных домах.

Эти данные дают основание считать всех больных туберкулезом легких источниками туберкулезной инфекции, вне зависимости от обнаружения *M. tuberculosis* в мокроте, а также новое представление о динамике и сроках развития латентной туберкулезной инфекции у контактных лиц из эпидемических очагов туберкулеза.

Автором разработан алгоритм профилактики туберкулеза у жильцов социальных домов с психической патологией, в том числе с латентной туберкулезной инфекцией, и комплекс организационных мероприятий при необходимости проведения превентивного лечения у них, что позволит предупредить распространение туберкулезной инфекции, контролировать проведение превентивного лечения и своевременно выявлять нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты.

Результаты работы и выводы диссертации нашли практическое применение в работе фтизиатрических отделений и стационарах в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достигнута путем применения современной методологии исследования и статистической обработкой полученных данных с использованием пакета современных компьютерных программ «Statistica», МЕхсel, что соответствует критериям доказательной медицины. Для проверки данных применялись параметрические и непараметрические методы, коэффициенты корреляции. Для оценки количественных – критерий Манна-Уитни или критерий Стьюдента (в зависимости от типа распределения показателя). Для определения меры риска нежелательного исхода лечения вычислено отношение шансов и его 95% доверительный интервал. Различия считать значимыми при  $p$  менее 0,05.

#### **Личный вклад автора в получении научных результатов.**

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора - от этапа планирования исследования, постановки цели и задач до клинического и статистического анализа полученных результатов, подведения итогов, формулировки выводов и рекомендаций.

Автор принимала непосредственное участие в обследовании лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах. Оценивала эффективность и безопасность превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции, а также усовершенствовала комплекс противотуберкулезных мероприятий у данного контингента. Участвовала в развитии и разработке информационной структуры системы мониторинга латентной туберкулезной инфекции в социальных домах и создании базы данных «Мониторинг латентной туберкулезной инфекции», патент №2024Э06799.

#### **Оценка содержания диссертации и оформления работы.**

Диссертация является завершенным исследованием, в котором решены все поставленные задачи.

Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирован 19 рисунками и 13 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы и двух приложений. Список литературы включает в себя 152 источника, из них – 69 публикаций отечественных авторов и 83 публикации зарубежных авторов.

Во **Введении** достаточно полно раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены его научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также представлены положения, выносимые на защиту. Помимо этого, представлена информация о достоверности и апробации результатов работы, а также об объеме и структуре диссертации.

**Первая глава** содержит обзор публикаций, посвященный сочетанной патологии психических заболеваний и туберкулеза, возможностям скринингового обследования на туберкулез больных с психической патологией, о распространенности латентной туберкулезной инфекции у контингента социальных домов, возможности лекарственной профилактики манифестации туберкулеза и выбора схем превентивного лечения.

Обоснована необходимость разработки нового подхода к профилактическому обследованию на туберкулез лицам с психической патологией, проживающих в социальных домах, в том числе маломобильным или нетранспортабельным лицам, а при выявлении латентной туберкулезной инфекции проведение не только превентивного лечения, но и других мероприятий по выявлению источника и работам в установленном эпидемическом очаге.

Описан мировой опыт в расследовании эпидемических очагов в учреждениях длительного пребывания, а также в психиатрических стационарах. Представлены результаты взаимодействия лекарственных препаратов используемые при лечении психической патологии с противотуберкулезными препаратами.

Однако, данная проблема недостаточно разработана и несомненно актуальна. Это позволило сформулировать важные вопросы в оказании противотуберкулезной помощи лицам с психическими расстройствами, проживающими в социальных домах, а необходимость их решения стала основой для дальнейшего исследования.

Обзор хорошо структурирован, отражает полномасштабный поиск и глубокий анализ всех доступных источников по проблематике исследования.

**Вторая глава** традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложены и обоснованы этапы диссертационного исследования, представлены графические схемы, позволяющие оценить этапы исследования и усилия автора по формированию максимально возможного объема выборки. Описаны все применяемые в исследовании клинические, рентгенологические и лабораторные методы обследования лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах. Научно-исследовательская работа проводилась в г. Москве на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с 2019 до первого полугодия 2024 года. Изучены данные о 1451 человеке, проживающих в социальных домах. Источниками информации служили данные из электронных регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москва, медицинские карты, журналы назначения превентивного лечения и данные о результатах постановки иммунологических проб, истории болезни, проживающих в социальных домах. Обработка результатов, полученных при обследовании, лечении и наблюдении за лицами с положительным результатом на пробу с АТР проводилась в информационной структуре системы мониторинга латентной туберкулезной инфекции, разработанного на основе системы управления базами медицинских данных (СУМБД)– «Барклай–СВ». Была проведена статистическая обработка и системный анализ многомерных данных.

Результаты собственных исследований представлены в 3, 4, 5 и 6 главах.

**В третьей главе** «Особенности контингента с психическими заболеваниями, проживающих в социальных домах и растространенность

латентной туберкулезной инфекции при первичном скрининге» проанализирована половозрастная и медико-социальная структура лиц с психической патологией, проживающих в социальных домах и наличие латентной туберкулезной инфекции, остаточных изменений перенесенного туберкулеза при первичном обследовании данного контингента. Анализ данных показателей проводился в социальных домах №№ 1 и 2, которые располагались на территории обслуживания соискателя. Первичный скрининг с применением кожной пробы с АТР проводился в 2019 г. Установлено, что латентная туберкулезная инфекция чаще встречается у мужчин, чем у женщин, вероятность наличия ЛТИ у контингента возрастает с длительностью психического заболевания и встречается достоверно чаще у лиц с умственной отсталостью. Наличие остаточных изменений перенесенного туберкулеза легких как фактор риска развития латентной туберкулезной инфекции у лиц с психической патологией статистической значимости не имеет. Так же выявлена достоверная корреляционная зависимость распространения латентной туберкулезной инфекции у данного контингента и от показателя распространенности туберкулеза с микобактериовыделением в регионе в год заселения в социальный дом.

**В четвертой главе** «Особенности распространения латентной туберкулезной инфекции в эпидемических очагах туберкулеза у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах закрытого типа» проанализированы эпидемические очаги туберкулеза социальных домов (6 эпидемических очагов, образованные в результате заноса туберкулезной инфекции) и произведена их картография. Также проанализированы сроки выявления латентной туберкулезной инфекции у контактных лиц в этих эпидемических очагах. Представлены клинические примеры случаев туберкулеза в социальных домах, которые возникали и развивались при сходных обстоятельствах, раздел иллюстрирован компьютерными томограммами органов грудной клетки исследуемых. По результатам эпидемиологического расследования в трех социальных домах было установлено 563 контактных лица

(в том числе 149 сотрудников). За весь период наблюдения, включающий нулевой год и последующие три года наблюдения за 6-ю очагами выявлено 46 контактных лиц с латентной туберкулезной инфекцией и один случай туберкулеза у контактного лица с отрицательным результатом на кожную пробу. Распространенность латентной туберкулезной инфекции ежегодно нарастала и к концу третьего года составила 8,17% (95% ДИ 5,4–10,1%). Детально оценена эффективность профилактического лечения у контактных лиц с психической патологией, проживающих в социальных домах. Из 46 контактных лиц с латентной туберкулезной инфекцией, получивших профилактическое лечение, за время наблюдения никто не заболел. Нарастания результатов кожных проб у лиц с положительной реакцией не получено.

**Пятая глава** «Безопасность и эффективность превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции у лиц с психической патологией, проживающих в социальных домах» направлена на анализ лекарственных взаимодействий противотуберкулезных и психиатрических препаратов. Автор подробно описывает выбор схемы превентивного лечения и определение риска нежелательных реакций. По результатам исследования у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, страдающих психическими заболеваниями, профилактику туберкулеза целесообразно проводить схемой, включающей изониазид или изониазид+пиразинамид в связи с наличием противопоказаний для назначения рифампицина и других противотуберкулезных лекарственных препаратов, назначение которых возможно при превентивной терапии. Статистически достоверной разницы в частоте возникновения нежелательных реакций при схемах с монотерапией изониазида и с включением изониазида и пиразинамида не выявлено, данные схемы безопасны в применении у лиц с латентной туберкулезной инфекцией в сочетании с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах.

Эффективность превентивного лечения оценивали на протяжении двух лет по отсутствию случаев активного туберкулеза и динамики иммунологических проб. По результатам исследования реверсия положительных

результатов проб в отрицательные в 1-й год наблюдения выше, чем во 2-й год наблюдения. После однократного превентивного лечения у данного контингента за период 2-х летнего наблюдения отмечено уменьшение среднего размера инфильтрата и заболевшие туберкулезом не выявлены.

**В Шестой главе** «Совершенствование мероприятий профилактики заболевания туберкулеза у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах» разработан и внедрен в работу курируемых социальных домов комплекс организационных мероприятий по профилактике туберкулеза. Он включал в себя алгоритм скринингового обследования на туберкулез и последовательность действий врача-фтизиатра при назначении превентивного лечения лицам с психической патологией, проживающих в социальных домах. Скрининговое обследование проводилось с иммунологическими и лучевыми методами диагностики, взятием мазка из зева для анализа на *M. tuberculosis* у нетранспортабельных пациентов, а также длительным (не менее 3-х лет) наблюдением за контактными лицами в очаге туберкулеза любой степени эпидемиологической опасности с анализом динамики кожных проб. Алгоритм же последовательности действий врача-фтизиатра при назначении превентивного лечения туберкулеза, позволяет своевременно выявлять нежелательные реакции на противотуберкулезные лекарственные препараты путем активного взаимодействия врача-фтизиатра и врача психиатра. Данный комплекс мероприятий позволил контролировать ситуацию по туберкулезу в социальных домах, что способствовало предотвращению распространения туберкулеза среди постояльцев, при регистрации эпидемических очагов, после внедрения комплекса в 2022–2024 гг.

**В заключении** представлено краткое содержание исследования и полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации вытекают из проведенных исследований, соответствуют цели и задачам исследования и являются логическим продолжением результатов исследования.

По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК.

**Автореферат диссертации** имеет классическую структуру, кратко отражает основные результаты работы оформлен с соблюдением требований ГОСТ.

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. Имеются незначительные технические замечания, которые не уменьшают научную значимость и достоверность данных диссертационного исследования соискателя ученой степени Халафовой Э.Т.

Вместе с тем в процессе защиты диссертации хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В какой стадии заболевания находилась сопутствующая соматическая патология у пациентов социальных домов с психиатрическими заболеваниями?

2. Получали ли эти пациенты препараты антипсихотического действия или другие препараты по сопутствующей соматической патологии, оказывающие иммуносупрессивное действие на организм?

3. Какие были результаты иммунодиагностики у больных туберкулезом с психическими расстройствами из эпидемических очагов социальных домов?

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Халафовой Эльвиры Теймуровны на тему: «Профилактика туберкулеза у лиц с психическими расстройствами, проживающих в социальных домах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия, является самостоятельным законченным научным исследованием имеющим важное значение для развития фтизиатрии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 8-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Халафова Эльвира Теймуровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

**Профессор кафедры социально значимых  
инфекций и фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(14.00.26 Фтизиатрия  
(медицинские науки)),  
профессор**

**Браженко Ольга Николаевна**

«16» 04 2025г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: 197022, РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; тел.: 8 (812) 338 7895; эл почта: info@1spbgbmu.ru; сайт: https://www.1spbgbmu.ru.

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Браженко О.Н. удостоверяю:**

**Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.  
И.П. Павлова Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор**



**Беженарь Виталий Федорович**