

## ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертацию Шамуратовой Луизы Фазыловны на тему: «Выявление туберкулезной инфекции у детей из группы риска по туберкулезу с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. - Фтизиатрия

### Актуальность темы диссертации

Актуальность исследования, выполненного Шамуратовой Л.Ф. обусловлена тем, что стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации в последние годы не носит устойчивый характер, прежде всего в связи с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, и проблема коинфекции продолжает представлять для фтизиатрической службы России крайнюю актуальность. Одной из причин этого является рост полового пути передачи ВИЧ-инфекции, что привело к распространению ВИЧ среди женщин, в основном детородного возраста. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, в ряде случаев происходит вертикальная передача ВИЧ.

Дети, рожденные женщинами с ВИЧ-инфекцией, представляют особую группу повышенного риска заболевания туберкулезом, в силу физиологических, иммунологических, эпидемиологических особенностей, в связи с чем организация противотуберкулезной помощи имеет важное значение.

Вопросы раннего выявления и профилактики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, несмотря на их важность и актуальность, недостаточно разработаны и освещены в практическом здравоохранении. Так, клинико-иммунологические особенности сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекции широко описаны у взрослых, в отличие от пациентов детского возраста, имеющих возрастные и анатомо-физиологические особенности.

Особенно актуален вопрос выявления и профилактики туберкулеза среди детей с ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в Центрах СПИД, которые нуждаются в регулярном тестировании на туберкулез. Важно внедрение в практику

современных методов иммунодиагностики туберкулеза у детей в этой группе риска в целях раннего выявления лиц с латентной туберкулезной инфекцией, у которых риск развития туберкулеза многократно возрастает при снижении защитных сил организма.

Таким образом, диссертация Шамуратовой Л.Ф. посвящена актуальной современной проблеме в детской фтизиатрии, а именно вопросам организации раннего выявления туберкулеза у детей, имеющих ВИЧ-инфекцию, с учетом особенностей этой группы риска и эпидемиологической ситуации. Необходимость создания целостного системного методологического подхода и разработки эффективных способов мониторинга и лечения определила цель данного исследования. Диссертация выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Разработаны алгоритмы по обследованию и маршрутизации детей с ВИЧ-инфекцией для раннего выявления туберкулезной инфекции на разных этапах организации оказания медицинской помощи.

**Целью исследования** явилось повышение эффективности выявления туберкулезной инфекции у детей из группы риска по туберкулезу с ВИЧ-инфекцией в мегаполисе, с учетом комплекса эпидемиологических, медико-биологических и социальных факторов риска по туберкулезу. Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 4 задачи, свидетельствующих о последовательности и комплексности проведения исследования.

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

Положения, выносимые на защиту, позволяют полно раскрыть содержание диссертационного исследования и соответствуют специальности: 3.1.26. Фтизиатрия. Обоснованность исследования подтверждается комплексным

изучением проблемы с хорошим анализом литературы, посвященной этой теме, включающей метаанализы зарубежных авторов. Автор корректно использует научные методы обоснования полученных результатов и логично вытекающих из них выводов и рекомендаций.

Шамуратова Л.Ф. использует современные научные статистические методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Для решения поставленных задач автор проанализировал статистически значимое количество наблюдений (2122 больных туберкулезом детей от 0 до 17 лет и 34 ребенка с сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией). Дизайн работы хорошо спланирован, использовались различные методы: сравнительное ретроспективное кросс-секционное сплошное исследование случаев туберкулеза у детей, впервые зарегистрированных на территории г. Москвы, и ретроспективное когортное исследование случаев сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией, выявленных в г. Москве.

При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемых с помощью пакета статистических программ программы IBM SPSS Statistics, version 26.0. Широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ). Для оценки значимости межгрупповых различий качественных признаков использовали критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для количественной оценки влияния на исходы коинфекции различных факторов вычисляли отношение шансов (ОШ). Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна ( $\kappa$ ). Все статистические тесты выполняли при уровне статистической значимости, равной 0,05.

Это позволило автору получить статистически и клинически значимые результаты. Автор сформулировал 4 положения, выносимых на защиту. Следует отметить тщательный анализ материала, что позволяет аргументировать научные положения работы, которые обоснованы и полно раскрыты. Рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования; проведен тщательный анализ и интерпретация большого объема полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, четко сформулированы, имеют важное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены конкретно и могут служить руководством в клинической практике не только врачей-фтизиатров, но и других специалистов, работающих с детьми из изученной группы риска. Следует отметить глубокую и всестороннюю разработку проблемы.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Шамуратовой Л.Ф. обладает несомненной научной новизной.

Впервые автором были получены новые эпидемиологические данные по ВИЧ-инфекции, туберкулезу и коинфекции ВИЧ/туберкулез у детей от 0 до 17 лет на территории мегаполиса. Проведена оценка группы высокого риска по туберкулезу среди детей, наблюдающихся по ВИЧ-инфекции. Автор показал значение миграционного фактора на показатели по ВИЧ-инфекции и туберкулезу у детей.

Впервые автор изучил структуру клинических форм туберкулеза, впервые выявленных у детей в мегаполисе за 2009-2018 годы, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией. При изучении клинико-иммунологических особенностей коинфекции у детей автор впервые выделил комплекс клинических синдромов, характерных для детей с коинфекцией.

Впервые в результате работы установлены неблагоприятные эпидемиологические, медико-биологические и социальные факторы, способствовавшие заболеванию сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией детей и подростков в мегаполисе, определено влияние степени иммуносупрессии на особенности клинических форм туберкулеза и его исходы у детей с ВИЧ-инфекцией.

Впервые проведено скрининговое обследование на туберкулез детей с ВИЧ-инфекцией при помощи лабораторных иммунологических тестов, что послужило разработке алгоритмов по обследованию и маршрутизации детей с ВИЧ-

инфекцией для раннего выявления туберкулезной инфекции на разных этапах организации оказания медицинской помощи.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Диссертационная работа Шамуратовой Л.Ф. имеет большую научную и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в том, что выявленные в ходе работы эпидемиологические данные и особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей с ВИЧ-инфекцией и неблагоприятные факторы, способствовавшие заболеванию туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией, нашли свое применение при организации раннего выявления туберкулезной инфекции. Проведенное научное исследование с изучением социальных и биологических особенностей пациентов позволило обосновать необходимость более тщательного подхода к организации обследования детей с ВИЧ-инфекцией на туберкулез. Комплекс наиболее часто встречающихся клинических синдромов коинфекции у детей, предложен автором для использования при обследовании детей, имеющих похожие заболевания.

Практическая значимость работы тесно связана с теоретической составляющей и представляет большой интерес: важным является обоснование и разработка автором алгоритмов по иммунодиагностике туберкулеза с использованием лабораторных тестов у детей, состоящих под наблюдением в связи с ВИЧ-инфекцией, и тактике их обследования и наблюдения в зависимости от результатов теста. Предложенные автором методики будут способствовать существенному повышению охвата обследованием на туберкулез детей из этой группы высокого риска по туберкулезу, обеспечению скрининга латентной туберкулезной инфекции и своевременного проведения дообследования и профилактических мероприятий.

Внедрены предложения по совершенствованию нормативной базы, с учетом особенностей мегаполиса, с целью повышения эффективности выявления туберкулезной инфекции у детей из групп риска развития туберкулеза на уровне

медицинских организаций амбулаторно-поликлинической сети и специализированного профиля.

### **Структура и основное содержание работы**

Диссертация Шамуратовой Л.Ф. имеет общепринятую структуру, изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами, и 25 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 177 источников: 116 отечественных и 61 зарубежных авторов. Материалы диссертации доложены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 8 - в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 – в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация и внедрение результатов исследования, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

**Обзор литературы** отражает актуальность избранной темы исследования, знание автором отечественной и зарубежной литературы. Всесторонне проанализированы эпидемиологические данные по обеим инфекциям, показана важность и актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в детском возрасте, подробно изучены факторы, способствующие распространению туберкулезной инфекции среди детей с ВИЧ-инфекцией и детей с неокончательным тестом на ВИЧ, и влияющие на развитие коинфекции в этом возрасте, проблемы приверженности к лечению и наблюдению в детском возрасте. Показано, что к настоящему времени нет единого мнения в отношении таких основных мер профилактики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, как

вакцинопрофилактика БЦЖ и превентивное лечение. Особое внимание уделено особенностям течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, проведен обзор иммунологических методов диагностики туберкулезной инфекции у детей на современном этапе. Доказана необходимость совершенствования специализированной помощи по выявлению и профилактики туберкулеза среди детей из этой группы высокого риска по развитию туберкулеза.

**В главе 2** представлена характеристика материала и методов исследования. Дизайн исследования подробно описан. Исследование проведено в период с 2017 г. по 2020 г. на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». Помимо статистического материала, включающего основные показатели по туберкулезу и ВИЧ-инфекции среди детского населения г. Москвы за период с 2009 по 2018 гг., включены сведения о 2122 случаях туберкулеза, впервые выявленных в г. Москве у детей от 0 до 17 лет, которые были проанализированы в период с 2009 г. по 2018 г. В настоящем исследовании, в отличие от других работ, проведен когортный анализ 34 случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выявленных в 2004-2019 гг. у детей на одной территории, которые были отслежены до достижения ими 18-лет или определенного исхода. В зависимости от распространения туберкулезного процесса и степени иммунных нарушений автором сформированы 4 группы детей с ВИЧ-инфекцией. Подробно описаны методы исследования, которые применялись, а также методы статистической обработки данных.

**В главе 3** проведен комплексный клинико-эпидемиологический анализ и оценка основных показателей по туберкулезу и ВИЧ-инфекции среди детского населения г. Москвы за период с 2009 по 2018 гг., который включал: анализ основных эпидемиологических показателей по профилактике и распространению ВИЧ-инфекции среди детского населения г. Москвы, изучение эпидемиологических данных по туберкулезу и туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, среди детского населения г. Москвы. В результате проведенного анализа установлены особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей с ВИЧ-инфекцией. Изучена структура клинических форм туберкулеза,

впервые выявленных у детей в 2009-2018 гг., показано актуальность выявления ВИЧ - инфекции у детей из семей мигрантов. Установлена доля детей с ВИЧ-инфекцией и тенденции по распространению сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекции среди детей.

**Глава 4** посвящена анализу случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, впервые выявленных в мегаполисе в 2004-2019 гг. среди детского населения. Изучены эпидемиологические, медико-биологические и социальные характеристики детей с сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией. Подробно представлена клинико-иммунологическая характеристика пациентов. Установлены неблагоприятные факторы, способствовавшие заболеванию детей коинфекцией. Все дети с коинфекцией распределены на 4 группы в зависимости от тяжести течения и распространенности туберкулеза. Проведено сопоставление клинических и лабораторных проявлений и исходов коинфекции ВИЧ/туберкулез в группах детей, различающихся распространенностью туберкулезного процесса.

В результате исследования показано, что из 34 детей с впервые установленной коинфекцией ВИЧ/туберкулез отсутствие наблюдения по ВИЧ-инфекции (61,7%) и антиретровирусной терапии до выявления туберкулеза (76,5%) привело к развитию выраженной и тяжелой степени иммуносупрессии у 19 (55,9%) детей, из них у 15 (78,9%) развились диссеминированные и генерализованные формы туберкулеза. У детей с ВИЧ-инфекцией, постоянно принимающих антиретровирусную терапию, иммуносупрессия отсутствовала или была умеренной, хотя и в этом случае выявляли ограниченные формы туберкулеза.

При оценке клинических проявлений у детей с коинфекцией ВИЧ/туберкулез выделен комплекс характерных клинических синдромов: периферическая лимфаденопатия, интоксикационный синдром, гепатолиенальный синдром, недостаточность питания, кандидоз.

Показано, что у детей с выраженной и тяжелой иммуносупрессией риск развития осложненных и распространенных форм туберкулеза был в 50 раз выше, чем среди детей, у которых иммуносупрессия отсутствовала или была умеренной. Подробно описаны исходы коинфекции у детей. Приведенные в работе



клинические примеры демонстрируют тяжесть течения сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекции в детском возрасте, сложность ведения, необходимость формирования приверженности родителей к лечению и наблюдению детей.

**В главе 5** проведен анализ существующей системы организации противотуберкулезной помощи детям с ВИЧ-инфекцией в г. Москве. Изучены результаты обследования на туберкулез детей в условиях амбулаторно-поликлинической сети при помощи кожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и кожной пробы с АТР. Показано, что распространение латентной туберкулезной инфекции среди детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 8-17 лет в 3 раза выше по сравнению со всеми группами риска и в 19 раз выше по сравнению со всей популяцией обследованных детей 8-17 лет.

В целях совершенствования раннего выявления лиц с ЛТИ и отбора лиц, подлежащих углубленному обследованию на туберкулез, своевременного проведения профилактических мероприятий среди детей, наблюдающихся в связи с ВИЧ-инфекцией, впервые обосновано и внедрено применение в условиях МГЦ СПИД лабораторного иммунологического теста IGRA T-SPOT.TB. Показана эффективность выявления лиц с высоким риском развития туберкулеза при использовании для скрининга теста T-SPOT.TB у 131 ребенка с ВИЧ-инфекцией.

Впервые разработаны алгоритмы по обследованию и маршрутизации детей с ВИЧ-инфекцией для раннего выявления туберкулезной инфекции на разных этапах организации оказания медицинской помощи. Обосновано применение лабораторных иммунологических тестов при организации выявления туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией.

**Заключение** логично подводит итог проведенного исследования, где кратко и последовательно отражены все разделы диссертационного исследования. Семь выводов и пять практических рекомендаций соответствуют цели и задачам научной работы. Выводы научно обоснованы большим количеством наблюдений, правильной методологией исследования и статистически достоверны, аргументированы. Рекомендации необходимо использовать в деятельности

практических врачей.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Московского Городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ (МГЦ СПИД), а также медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям.

Следует отметить хороший литературный язык и грамотность автора, отличную иллюстрацию работы рисунками, таблицами, графиками, клиническими примерами. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертации, а также 14 печатных работ, в том числе 8 - в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, 4 из которых опубликованы в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, полностью отражают основные положения работы.

Результаты исследования доложены на 10 всероссийских конгрессах и конференциях, в том числе с международным участием.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Вопросы, рассмотренные в диссертационном исследовании, имеют большое теоретическое и практическое значение. Результаты внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в повседневной работе в

медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (филиалах и подразделениях ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»). Особую ценность представляет научно-обоснованные алгоритмы по обследованию и маршрутизации детей с ВИЧ-инфекцией для раннего выявления туберкулезной инфекции, в т.ч. при помощи лабораторного иммунологического теста IGRA T-SPOT.TB, на разных этапах организации оказания медицинской помощи.

Полученные в работе результаты подтверждают необходимость включения данных алгоритмов в действующие приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации и клинические рекомендации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Л.Ф. Шамуратовой нет, но есть пожелания – по материалам диссертации написать методические рекомендации для врачей фтизиатров и отдельно для других специалистов: инфекционистов, терапевтов, пульмонологов.

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственной разработке идеи, создании дизайна исследования, получении результатов, изложенных в диссертации, в непосредственном участии в проведении исследования на каждом этапе, подготовкой публикаций и текста диссертации.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Шамуратовой Луизы Фазыловны на тему: «Выявление туберкулезной инфекции у детей из группы риска по туберкулезу с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является масштабной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная, практическая и социальная задача – совершенствования специализированной медицинской помощи детям при ВИЧ-инфекции. Предложена научно обоснованная методология по совершенствованию выявления туберкулезной инфекции у детей из группы высокого риска по туберкулезу, путем обоснования и

внедрения современных методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции для проведения обследования ВИЧ-инфицированных детей на различных этапах оказания медицинской помощи в условиях мегаполиса, что имеет важное значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа Шамуратовой Луизы Фазыловны на тему: «Выявление туберкулезной инфекции у детей из группы риска по туберкулезу с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, научно-методическому уровню соответствует критериям, установленным в п. 9 и 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (редакция от 1 октября 2018 года №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Заведующий кафедрой туберкулеза

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

профессор, доктор медицинских наук *Шовкун* Шовкун Людмила Анатольевна

*10.01.2022*

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

*Сапронова* Сапронова Н.Г.

Адрес: 344022, г. Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, телефон: 8 (863)263-44-07, e-mail: lshovkun@mail.ru