

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России на диссертацию Еременко Екатерины Павловны «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность выполненного исследования. Диссертация Е.П. Еременко посвящена актуальной теме, а именно перинатальной ВИЧ-инфекции как фактору риска развития туберкулеза. В настоящее время распространенность ВИЧ-инфекции в мире остается высокой: по данным ВОЗ зарегистрировано 78 млн. ВИЧ-инфицированных людей и 36,7 млн. чел., живущих с ВИЧ-инфекцией. Из них 93,5% составляют взрослое население, практически половину из которых (48%) - женщины, как правило, детородного возраста.

За весь период наблюдения в РФ на 31.12.2018 ВИЧ-инфицированными матерями рождено 191074 детей, ВИЧ-инфекция подтверждена у 9529 из них. Количество родов у женщин с ВИЧ-инфекцией последние два года находится на относительно одинаковом уровне - около 15 тысяч в год. Среди регионов, лидирующих по количеству детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, Самарская область занимает 4-е место (4,8%). Передача ВИЧ от матери ребенку в России в 2017 г. составил 1,6%, в свою очередь, в Самарской области – 4,8%.

Из общего числа ВИЧ-инфицированных детей в РФ 89,0% получают АРВТ и 4,0% умерли от СПИДа. В абсолютном большинстве случаев инфицирование напрямую связано с ВИЧ-статусом родителей, их своевременным обследованием и лечением. Отмечается рост числа детей, инфицированных ВИЧ через грудное молоко, что выявляется, как правило, в возрасте старше 2-х лет. Это может быть связано с инфицированием матери в период беременности и после родов. Большую проблему представляют ВИЧ-диссиденты, особенно родителей детей, живущих с ВИЧ, которые отказываются от наблюдения и лечения своих детей. Нередко это приводит к гибели пациентов.

На фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей развиваются оппортунистические инфекции. У детей при перинатальной трансмиссии могут наблюдаться наиболее часто такие вторичные инфекции, как

цитомегаловирусная, герпетическая, токсоплазменная, криптококковая инфекции, туберкулез, гистоплазмоз и другие.

ВИЧ-инфекция вызывает иммуносупрессию и является одним из факторов риска развития туберкулеза у детей. Важным вопросом остается разработка мероприятий по предупреждению реализации перинатального контакта по ВИЧ в заболевание. Диссертация Е.П. Еременко посвящена повышению качества профилактики и ранней диагностике туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией.

Степень обоснованности и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность основных научных положений и выводов базируется на большом фактическом материале, использованном автором в работе: на первом этапе изучена эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Самарском регионе; на втором этапе путем сравнения пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=124) и детей с перинатальным контактом по ВИЧ (n=50), определены факторы риска реализации ВИЧ-инфекции. Автором ретро- и проспективно обследовано 59 детей с 3 стадией ВИЧ-инфекции и 65 пациентов с 4 стадией (А и Б). На третьем этапе оценены факторы риска инфицирования МБТ. Четвертый этап посвящен выявлению особенностей туберкулеза при ВИЧ-инфекции путем сравнения 26 детей с ВИЧ-инфекцией и локальными формами туберкулеза и 50 пациентами с локальными формами туберкулеза.

Спектр оцениваемых показателей достаточен для проведения полноценного анализа и выводов, сформулированных в настоящей диссертации. Автором грамотно использованы современные математические подходы для проведения статистической обработки материалов исследования.

В результате проведенной работы Е.П. Еременко сформулированы выводы, отражающие значимость изучения проблемы сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди детей Самарского региона. Разработаны алгоритм ведения детей, больных ВИЧ, совместно фтизиатром и инфекционистом и программа ЭВМ, которая позволяет определить риск развития туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ, что позволит формировать группы риска по туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей.

Разработанный автором новый способ диагностики риска развития туберкулеза позволит своевременно проводить профилактику у детей с ВИЧ-инфекцией.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Е.П. Еременко получены важные данные, которые касаются факторов риска возникновения сочетанной ВИЧ и туберкулезной инфекций у детей, клинико-лабораторных особенностей ее течения и диагностики. Автором выявлено, что в высокопораженном ВИЧ регионе данная инфекция является ведущим фактором риска развития туберкулеза у детей. Поэтому крайне важна своевременная оценка риска развития и проведения профилактических мероприятий с целью снижения заболеваемости туберкулезом. Эти предложения базируются на результатах клинико-лабораторного обследования, полученных автором лично.

Результаты, полученные Е.П. Еременко, могут использоваться инфекционистами, фтизиатрами, врачами-педиатрами в других высокопораженных ВИЧ регионах страны. Для расчета риска развития туберкулезной инфекции автор предлагает алгоритм и программу ЭВМ, что позволит обеспечить своевременное лечение данным пациентам.

По теме диссертации опубликованы 18 печатных работ, в том числе 6 - в журналах, рекомендованных для опубликования Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, 5 - в журналах Scopus, разработана программа ЭВМ.

Данные диссертационной работы Е.П. Еременко используются в практической работе ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», ГБУЗ СО «СГБ №4». Результаты исследования применяются на лекциях для студентов, врачей, на практических занятиях для студентов педиатрического факультета СамГМУ.

Полученные автором результаты можно использовать в практическом здравоохранении: в инфекционных отделениях детских стационаров, в работе Центров СПИД и противотуберкулезных диспансеров, а также в амбулаторной практике. Теоретические аспекты диссертации рекомендовано широко применять при обучении студентов, ординаторов и при занятиях со слушателями факультетов повышения квалификации на постдипломном обучении в медицинских вузах.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 186 источников, из которых 146 отечественных авторов и 40 зарубежных. Работа хорошо иллюстрирована иллюстрирована 50 таблицами и 23 рисунками.

Автором использован большой литературный материал, представленный в обзоре литературы (*глава 1*), позволяющий в полной мере оценить современное состояние вопроса о эпидемической ситуации ВИЧ-инфекции и туберкулеза. В обзоре показаны клинические особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием. Вхождение в научную проблему по тематике работы позволили автору грамотно сформулировать задачи, решение которых и позволило достичь поставленной цели. Объем обзора оптимален. Принципиальных замечаний по содержанию обзора литературы нет. Читается с интересом, материал построен логично, вызывает профессиональный интерес.

В конце раздела автор выделяет ряд вопросов, послуживших основанием для собственного исследования, а именно, отсутствие критериев оценки ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей, больных ВИЧ; неимение опыта междисциплинарного подхода к наблюдению детей с ВИЧ-инфекцией; необходимости изучения и выделения наиболее значимых факторов риска развития туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией, для улучшения оказания медицинской помощи при наблюдении врачом-инфекционистом.

Во *2-й главе*, посвященной характеристике обследованных больных и методикам обследования, лаконично представлен дизайн научного исследования. Обращает внимание многообразие методов исследования – клинические, лабораторные, иммунологические, статистические. Протокольные методы ведения пациентов с применением современных специальных методов лабораторных исследований убеждает в их высокой информативности и точности для верификации диагноза. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов. В главе представлены возрастная и половая характеристика обследованных детей, критерии включения в исследуемую группу и исключения из нее, принцип формирования групп сравнения, показана клиническая характеристика обследованных детей. Способы статистической обработки материала также отвечают современным требованиям и широко применяются в медицинских исследованиях.

В *3-й главе*, посвященной ВИЧ-инфекции у детей в регионе при высоких показателях распространения ВИЧ у взрослых, проведена эпидемиологическая характеристика изучаемого региона.

Информация представлена в виде диаграмм и таблиц: количество зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией на 2017г; классификация стадий эпидемии ВИЧ-инфекции; динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией

населения Самарской области и РФ (1998 – 2017 гг.); динамика заболеваемости ВИЧ в Самарской области (в соответствии с полом, возрастом); динамика удельного веса ВИЧ-позитивных беременных женщин за последние 10 лет; динамика количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с 2000 г. по 2017 г.

В 2017 г. показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в регионе составил 1095,0 на 100 000 населения (в РФ пораженность в 2017 г. – 643,0 на 100 000, в ПФО – 592,4). Автор показывает, что Самарская область относится к высокопораженным регионам России и характеризуется генерализованной стадией развития эпидемии ВИЧ (положительный ВИЧ-статус имеют 1,1% населения, распространенность инфекции среди беременных женщин составляет 2,2%).

В 2017 г. заболеваемость взрослого населения региона составила 102,2:100 000, что в 1,4 раза превышает заболеваемость в РФ. В Самарской области частота передачи ВИЧ от матери ребенку на начало 2017 г. составила 4,8%, при этом полная ХП была проведена в 86,8% случаев.

Четвертая глава посвящена выявлению клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей до 14 лет в высокопораженном регионе.

Изучены анамнестические характеристики детей с ВИЧ-инфекцией (124 ребенка с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция). По результатам обследования в зависимости от стадии инфекции автор сформировала две подгруппы: I А – дети с 3 стадией ВИЧ (n=59); I Б - дети с 4 стадией (n=65). Изучена поло-возрастная характеристика данных подгрупп, подробно исследованы социальные аспекты (неполные семьи, приемные родители, незапланированная беременность, материально-бытовые условия, нахождение матерей в МЛС); наличие вредных привычек, соматической патологии у матерей во время беременности. Изучены анамнестические данные для реализации ВИЧ-инфекции у детей (хроническая гипоксия плода, недоношенность, часты ОРЗ). Наиболее значимыми факторами, влияющими на инфицирование ребенка, явились: определяемая ВН у матери на момент родов ($\chi^2 = 28,16$, $p < 0,001$), грудное вскармливание ($\chi^2 = 18,57$, $p < 0,002$) и осложненное течение беременности и родов ($\chi^2 = 18,57$, $p < 0,002$).

Представлена характеристика детей по стадиям ВИЧ-инфекции, выделены основные заболевания и неврологические синдромы, определенные у детей с ВИЧ-инфекцией, наличие и данные о вторичных инфекциях.

У большинства обследуемых детей ВИЧ-инфекция была установлена в первые два года жизни (78,0% - в подгруппе IА и 73,8% - в подгруппе IБ). Ведущим проявлением ВИЧ-инфекции у обследованных детей была лимфаденопатия.

Инфекционные поражения у детей характеризовались: рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов – синусит, отит (в I А подгруппе - 10,2%, в I Б подгруппе - 21,5%, $\chi^2=0,02$, $p=0,73$); хроническими/рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей (рецидивирующий бронхит, пневмония) (15,3% и 24,6% соответственно, $\chi^2=0,00$, $p=0,85$); высокой частотой ОРЗ (в среднем 4,0 случая в год в подгруппе IА и 6,5 случаев в подгруппе IБ ($p>0,5$)).

Вовлечение нервной системы выявлено достоверно чаще у детей подгруппы I Б (в 100%) в виде поведенческих нарушений ($\chi^2=0,31$, $p>0,5$); отставании психического ($\chi^2=0,13$, $p>0,5$) и моторного развития ($\chi^2=0,05$, $p>0,5$).

Сопутствующая патология выявлена у 74,2% детей с ВИЧ-инфекцией, в I Б подгруппе детей определена в 1,6 раза чаще.

ВН через 3 года после назначения АРТ составила: <500 [250,0÷500,0] коп РНК/мл у пациентов I А подгруппы и 170.500 [32.000,0÷95.000,0] у детей I Б подгруппы ($U=759$, $p=0,001$, где U – критерий Манна-Уитни). Сохранение ВН у детей IБ подгруппы было связано с отсутствием приверженности АРТ.

Показатель CD 4-лимфоцитов у детей через 3 года после назначения АРТ был: 577,0 [456,0÷638,0] кл/мкл - IА подгруппа и 332,0 [276,0÷457,0] - I Б подгруппа ($U=972$, $p=0,002$). Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, прерывающих терапию, постепенно снижался на протяжении 3 лет до стадии умеренного иммунодефицита.

В *главе 5* показаны вторичные заболевания, сопровождающие ВИЧ-инфекцию. Частота вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию, в исследовании составила 36,3%. В их структуре важную роль у детей обеих подгрупп играли герпесвирусные инфекции 25,8% ($n=32$). При проведении лабораторного подтверждения методом ПЦР маркеры герпесвирусных инфекций были обнаружены в крови у большинства детей. Вторичные инфекции характеризовались частыми рецидивами заболевания (герпетическая инфекция, кандидозы), стертой клинической картины.

Также в данной главе представлен подробный клинический пример.

Глава 6. Результаты наблюдения за детьми, инфицированными ВИЧ, у фтизиатра с перинатальным путем инфицирования ВИЧ. В главе представлены результаты наблюдения детей, больных ВИЧ-инфекцией, у врача-фтизиатра. Проанализированы данные иммунодиагностики туберкулезной инфекции в динамике: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном рекомбинатным в стандартном разведении, представлены таблицы по уровню чувствительности к кожным пробам.

Дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей и поставленные на учет как больные ВИЧ-инфекцией в СПИД-центр, являются группой риска по туберкулезу. Основным фактором риска являлся контакт с больным туберкулезом в семье 26,04% (n=25). Диагностические кожные пробы достаточно эффективны для раннего выявления туберкулезной инфекции. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л является чувствительной. Диаскинтест показал активность туберкулезной инфекции в 50%, что позволило этим детям скорректировать химиотерапию, было назначено 2 препарата.

Глава 7. Особенности туберкулеза у детей больных ВИЧ. Автором сформирована группа детей заболевших туберкулезом, имеющих ВИЧ-инфекцию (26 человек), группу сравнения составили дети с локальными формами туберкулеза без ВИЧ-инфекции (50 человек). В главе изучены клинические формы туберкулеза в данных группах. В виде таблиц представлен сравнительный анализ локальных форм туберкулеза легких.

В группе ТБ/ВИЧ туберкулез диагностирован при активном выявлении - 91,15% (n=25) в третьей группе и 92% (n=46) в четвертой. Дети из группы ТБ/ВИЧ чаще имели контакт с больным туберкулезом (80,77%) по сравнению с группой без ВИЧ (42%). При этом достоверное значение имел контакт с больным туберкулезом матерью и отцом (в 5 раз чаще). В группе ТБ/ВИЧ чаще присутствовали сопутствующие заболевания у матерей: хронический ХВГ «В» и «С» почти в 4 раза чаще, чем в группе сравнения, ХУГИ также чаще встречалась в первой группе. При изучении форм туберкулеза отмечено у детей ТБ/ВИЧ-инфекцией значительное преобладание первичных форм туберкулеза (84,61%), ТВГЛУ в 65,38% и ПТК в 19,23% (n=5). В подходах к выбору режима химиотерапии и оценке эффективности достоверных отличий в группах не выявлено. Отличительной особенностью был только прием АРТ у детей с ВИЧ. По результатам лечения у всех отмечена положительная динамика.

Безусловно, данная глава требовала кропотливого труда и показала профессионализм автора как врача фтизиатра.

Прогнозирование риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей. Для определения зависимости заболеваемости туберкулезом от изучаемых показателей был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, Кендала и гамма корреляции. Результаты расчетов коэффициентов ранговой корреляции представлены в таблицах. По результатам логистического регрессионного

анализа с использованием метода пошагового включения предикторов, построена модель $Z(x)$ функции.

Автором приведен подробный клинический пример и проведен расчет риска развития туберкулеза у ребенка по полученным данным в конкретном случае. Данный клинический пример показывает, что применение формулы расчета риска развития туберкулеза у пациентов с отсутствием диагностических данных за туберкулезную инфекцию (отрицательные диагностические кожные тесты), позволяет прогнозировать риск развития туберкулеза. При наличии риска рекомендована профилактическая противотуберкулезная химиотерапия. Отказ матери от лечения ребенка у инфекциониста и отказ от химиопрофилактики туберкулеза доказал, что происходит реализация инфицирования и заболевания туберкулезом, повышение ВН и углубление иммунодефицита по ВИЧ-инфекции. В конце главы представлен алгоритм обследования детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

Обсуждение полученных результатов и заключение. В главе содержится сравнительный анализ результатов собственных исследований и литературных данных. Несомненным достоинством работы, определяющей ее научную и практическую значимость, является изучение наличия факторов риска и разработка мероприятий по предупреждению реализации перинатального контакта по ВИЧ в заболевание, ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией. Результатом работы являются выводы, отражающие основные итоги исследования и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако в процессе оппонирования диссертации возникли следующие вопросы.

1. Что Вы подразумеваете под «осложненным течением беременности и родов» как факторе риска перинатальной передачи ВИЧ?
2. Какие конкретно поражения ЦНС встречались у детей Самарской области в зависимости от нозологии, локализации и этиологического агента?
3. С чем связываете развитие анемии у детей в 1А подгруппе (стадия 3)?
4. Получали ли исследуемые дети АРВТ, какими препаратами, какова была динамика клинических показателей, CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ?
5. С чем связываете сложности проведения реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста у детей с ВИЧ-инфекцией и каким образом это нашло отражение в Вашем исследовании?
6. Каковы основные причины развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией по результатам проведенного исследования?

Заключение. Диссертационная работа, выполненная Еременко Е.П. «ВИЧ-инфекция как фактор риска туберкулезной инфекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, вносит вклад в решение актуальной научной и практической задачи по профилактике реализации инфицирования в заболевание у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и по улучшению ранней диагностики туберкулеза у данных детей, что имеет важное значение для инфекционных болезней.

По своему содержанию работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.01.16 – фтизиатрия.

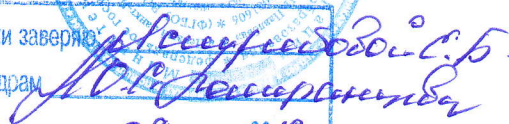
Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.09 – Инфекционные болезни), доцент профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

23.08.2019

Ястребова Елена Борисовна

Подпись д.м.н. Ястребовой Е.Б. заверяю:

Подпись руки заверяю: 
Спец. по кадрам
"23" 08 2019.