

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Фельдблюм Ирины Викторовны на диссертационную работу Кукаркиной Веры Анатольевны «Риск-ориентированный подход к профилактике туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, и их иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. - эпидемиология

### Актуальность диссертационного исследования

ВИЧ-инфекция - одна из наиболее актуальных проблем 20-го века не потерявших свою значимость и в веке 21-м [Покровский В.В. с соавт., 2019; Цыбикова Э.Б., 2018]. Ее распространенность в странах третьего мира обострила и без того не решенные проблемы других социально-значимых инфекций таких как туберкулез и сочетанные инфекции (ВИЧ и туберкулез).

По данным ВОЗ 10% от всех случаев туберкулеза в мире приходится на долю лиц, живущих с ВИЧ. Основная доля умерших среди пациентов с ВИЧ-инфекцией ассоциирована с туберкулезом.

Преобладание в последние годы в структуре путей передачи ВИЧ-инфекции полового обусловило интенсивное вовлечение в эпидемический процесс женщин.

Подавляющее большинство женщин, живущих с ВИЧ, находятся в активном репродуктивном возрасте, что привело к увеличению частоты выявления ВИЧ у беременных и увеличению детей перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных [Покровский В.В. с соавт., 2019; Латышева И.Б., 2014.].

Данная когорта детей, как детей ослабленных, с измененной иммунологической реактивностью требует персонализированного подхода к специфической профилактике от той или иной инфекции, включая туберкулез. Иммунизация детей с ВИЧ-инфекцией от туберкулеза, в условиях широкого

распространения среди беременных сочетанной инфекции – ВИЧ-инфекция + туберкулез, приобретает особую актуальность.

При этом следует заметить, что в отечественной и зарубежной литературе при большом количестве публикаций, посвященных ко-инфекциям, детальной проработки вопросов иммунокомпетентности детей экспонированных ВИЧ и с ВИЧ-инфекцией, а также сравнительной оценки рисков заболевания их туберкулезом и иммунного ответа на вакцинные антигены НКПП явно недостаточно.

В свете вышеизложенного диссертационная работа Кукаркиной Веры Анатольевны «Риск-ориентированный подход к профилактике туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, и их иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок», посвященная изучению безопасности и эффективности иммунизации данного контингента детей в рамках Национального календаря прививок (НКПП) является своевременной и актуальной.

### **Достоверность и научная новизна результатов исследования**

Научная новизна диссертационной работы определяется новыми знаниями, полученными в ходе выполнения работы, о вероятных факторах риска инфицирования туберкулезом детей экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных. Среди них такие, как проживание с больным туберкулезом в семье, поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции, позднее назначение ВААРТ (позже 6 мес. от момента постановки диагноза), тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза и девиантное поведение родителей.

На основании комплексной оценки специфического иммунного ответа на вакцинные антигены НКПП определены факторы, влияющие на качество иммунного ответа и частоту поствакцинальных осложнений при введении живых вакцин, такие как продолжительность ВААРТ, уровень CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции.

Достоверность полученных результатов определяется большим объемом исследований (анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с туберкулезом, проведен за 18 лет по всем проявлениям эпидемического процесса на основе персональных данных пациентов с ВИЧ-инфекцией в количестве 77 432, проведен анализ 514 карт профилактических прививок, 384 амбулаторных карт детей с ВИЧ-инфекцией и 216 - рожденных ВИЧ-инфицированными, 281 амбулаторная карта родителей ВИЧ-инфицированных и экспонированных ВИЧ детей, исследовано 65 сывороток крови детей с ВИЧ-инфекцией на наличие антител к вакцинным антигенам НКПП, опрошено 160 ВИЧ-инфицированных матерей) и адекватностью использованных методов (эпидемиологических, серологических, социологических и статистических).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость данного исследования состоит в том, на основе углубленного изучения иммунного ответа детей экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных на вакцинные антигены установлено, что эти дети могут и должны быть привиты от вакцинконтролируемых инфекций, так как способны формировать протективный уровень антител на вакцины, вводимые в рамках НКПП. Гарантом их безопасности при иммунизации живыми аттенуированными вакцинами является ВААРТ, так как она снижает риски формирования иммуносупрессии.

Разработанные автором программа и алгоритм определения вероятности заболевания туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией на основании оценки факторов, способствующих инфицированию, позволяют своевременно выявить угрожаемые по заболеваемости туберкулезом контингенты и организовать их клиническое междисциплинарное наблюдение с участием инфекциониста и фтизиатра и обеспечить гибкость противоэпидемических мероприятий в очагах. Данные технологии нашли применение в ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной центр профилактики и борьбы со СПИД» (акты внедрения от 28.05.2021), ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и

инфекционными заболеваниями» (акт внедрения от 04.06.2021), ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная больница №1» (акт внедрения от 03.06.2021 №01-19/1965), ГБУЗ «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Челябинской области (акты внедрения от 04.06.2021 №№1256, 1257), КГБУЗ «Алтайский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (акты внедрения от 28.05.2021), в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (акт внедрения от 07.06.2021), в Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Няганская городская поликлиника» (акт внедрения от 27.05.2021), в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре» (акт внедрения от 02.06.2021).

Результаты изучения иммунного ответа на введении ИЛП ВИЧ-инфицированным детям и факторов, влияющих на уровни серопротекции, могут быть использованы врачами неонатологами и педиатрами при решении вопроса вакцинации этих детей против туберкулеза и других инфекций, обозначенных в НКПП.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах эпидемиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 01.06.2021), ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 25.05.2021), ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (акты внедрения от 31.05.2021 №№2693,2695), ФГБОУ ВО ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (акт внедрения от 09.06.2021), ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 28.05.2021).

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

Положения, выносимые на защиту, сформулированные в диссертационной работе Кукаркиной В.А., выводы и практические рекомендации обоснованы, адекватны поставленным задачам, соответствуют содержанию и результатам, полученным в ходе исследования. Однако следует заметить, что ряд положений, сформулированных автором, повторяют друг друга в различных разделах диссертации: «Задачах..», «Положениях..», «Новизне...» и др.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа подчинена решению поставленной цели и задач научной работы. Она изложена на 138 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 33 таблицами и 27 рисунками. В списке литературы 149 источников, в том числе 69 зарубежных авторов. Структура диссертации соответствует требуемым стандартам.

**Во введении** определены актуальность диссертационного исследования, сформулирована цель, задачи, положения, выносимые на защиту, новизна.

**В обзоре данных литературы** представлен анализ публикаций отечественной и зарубежной литературы об основных проявлениях эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). Рассмотрены факторы риска инфицирования туберкулезом детей, перинатально экспонированных ВИЧ и его предикторы у ВИЧ-инфицированных, особенности и эффективность иммунизации детей указанных групп.

**Вторая глава** посвящена описанию использованных при выполнении работы материалов и методов, которые представлены в таблице и полностью отражают решение поставленных задач. Методы описаны достаточно подробно (исключение статистические) и позволяют при желании воспроизвести ход

исследования. Между тем, автор не всегда называет вид используемых эпидемиологических исследований, что очень важно при интерпретации результатов. Статистические методы, использованные автором, требуют детализации на предмет выбора того или иного приема статистической обработки в зависимости от характеристики исследуемого признака

**В третьей главе** «Особенности распространения ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) на территории Свердловской области» представлены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) за 18 лет среди совокупного населения и детей Свердловской области. Установлены, в соответствии с критериями ВОЗ, признаки генерализованной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции: интенсивное (64% в структуре лиц женского пола) вовлечение в эпидемический процесс лиц репродуктивного возраста (18-39 лет), увеличение доли инфицированных ВИЧ беременных (2,5% против российского показателя 0,9%) , частоты перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку (в 2,8 раза) и женщин с ВИЧ-инфекцией, у которых беременность завершилась рождением ребенка (с 30,5% в 2000г. до 68,8% 2018г.). С помощью корреляционно-регрессионного анализа установлена взаимообусловленность эпидемических процессов ВИЧ-инфекции, туберкулеза и коинфекции (ВИЧ-инфекция + туберкулез).

**В четвертой главе** автором были определены вероятностные факторы риска инфицирования туберкулезом детей, рожденных ВИЧ-инфицированными, такие как контакт с больным активной формой туберкулеза в семье, конкордантность по ВИЧ-инфекции у родителей, низкий уровень их социальной ответственности и несвоевременная вакцинация против туберкулеза или ее отсутствие.

Установлено, что вероятность заболевания туберкулезом ВИЧ-инфицированных детей увеличивается при поздней постановке диагноза ВИЧ-

инфекции и несвоевременном назначении ВААРТ на фоне уже сформировавшейся тяжелой иммуносупрессии. При этом доля лиц с тяжелым иммунодефицитом в группе детей с сочетанной инфекцией была 2,2 раза выше и составила 54,1% против 25,0% при моноинфекции. Более раннее от момента постановки диагноза назначение ВААРТ снижает вероятность заболевания туберкулезом таких детей в 2,1 раза.

**В пятой главе** представлены данные о документированной привитости детей исследуемых групп, приверженности вакцинопрофилактике их родителей, поствакцинальных осложнениях на введение вакцины БЦЖ и поствакцинальных реакциях и результатах оценки поствакцинального иммунитета к основным инфекциям НКПП (туберкулез, гепатит В, дифтерия, корь и др.)

Установлено, что родители детей с ВИЧ-инфекцией более привержены прививкам, в отличие от родителей детей с отрицательным ВИЧ-статусом. Доказано, что ВААРТ является гарантом безопасности иммунизации ВИЧ-инфицированных детей, особенно в случаях применения живых вакцин, так как снижает риск формирования иммунодефицитного состояния. Определены факторы, влияющие на уровень поствакцинального иммунитета при введении живой коревой вакцины, такие как длительность ВААРТ, уровни CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии.

**В заключении** автор обобщает проведенные исследования и завершает логически вытекающими из них выводами. К сожалению должного обсуждения полученных результатов с данными литературы автор не проводит. Диссертантом даны практические рекомендации по использованию результатов исследования и перспективы дальнейшей разработки темы.

**Выводы** обоснованы, четко сформулированы и в полной мере отражают решение поставленных задач.

**Практические рекомендации** обоснованы результатами исследования и имеют четкую направленность.

**Список работ**, на которые ссылается автор представлен отечественными и зарубежными источниками и составлен в соответствии с требованиями нормативных документов.

### **Личный вклад автора**

Автор собственноручно провел анализ научных публикаций и нормативно-правовых документов по теме диссертационного исследования, собрал необходимый набор материалов, провел их статистическую обработку, графическое изображение и анализ, принимал непосредственное участие в формулировании идеи, цели и задач настоящей работы. Личный вклад автора в выполнение исследования в пределах 90%.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных статей, в том числе 4 в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки и высшего образования РФ, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования - Scopus. Все основные результаты диссертационной работы нашли отражение в представленных публикациях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. – эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно, пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности эпидемиология.



## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат соответствует ГОСТ 7.01.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертации у меня нет. Однако хотелось бы уточнить ряд вопросов:

1. Оценивая взаимообусловленность эпидемических процессов ВИЧ-инфекции, туберкулеза и коинфекции (ВИЧ-инфекция+туберкулез) Вы приходите к выводу, что заболеваемость туберкулезом на 31,7% определяла заболеваемость ВИЧ-инфекцией. Что же с эпидемиологической точки зрения в распространении этих инфекций является первичным ВИЧ-инфекция или туберкулез?

2. В главе материалы и методы Вы не указываете название аналитических методов, которые были использованы Вами для изучения факторов риска. Между тем интерпретация результатов при когортном исследовании и исследовании «случай – контроль» существенно отличается. Уточните, пожалуйста, какой из эпидемиологических аналитических исследований использовался Вами для определения факторов риска инфицирования туберкулезом экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных детей и почему Вы называете эти факторы «независимыми»?

3. В чем, на Ваш взгляд, заключается риск-ориентированный подход профилактики туберкулеза у детей экспонированных ВИЧ перинатально и ВИЧ-инфицированных?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Кукаркиной В.А. на тему: «Риск-ориентированный подход к профилактике туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, и их иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Голубковой А.А., и представленная на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. – эпидемиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи эпидемиологии – совершенствование неспецифической и специфической профилактики туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных и тактики иммунизации детей указанных групп в рамках НКПП, что имеет существенное значение для развития медицинской науки и практики. По своей актуальности, научно-практической значимости, объему выполненных исследований, новизне и ценности полученных результатов работа Кукаркиной Веры Анатольевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кукаркина Вера Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. – эпидемиология.

Заведующая кафедрой эпидемиологии  
и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им.  
академика Е.А. Вагнера Минздрава  
России, доктор медицинских наук,  
профессор

И.В. Фельдблом

Адрес: 614990, Пермский  
ул. Петропавловска;  
телефон: +7(342) 218-  
e-mail: epidperm@mail.  
Подпись Фельдблом И.,

02

ера  
—  
—