

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Аксеновой Валентины Александровны на диссертационную работу Кукаркиной Веры Анагольевны «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.

Эпидемию ВИЧ-инфекции считают одной из самых разрушительных в мире и в современных условиях она продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой. В странах, где имеет место значительное распространение ВИЧ, экспоненциально увеличивается число случаев туберкулеза и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). По официальным данным именно туберкулез в настоящее время является основной причиной смерти взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией [World Health Organization, 2019].

С увеличением количества случаев сочетанной инфекции среди взрослых вероятность инфицирования туберкулезом детей возрастает от 60 до 85% [Скорняков С.Н. с соавт., 2013].

Активизация гетеросексуального пути передачи ВИЧ привела к увеличению количества ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, а также увеличению частоты выявления ВИЧ-инфекции у беременных, беременность которых все чаще заканчивается рождением ребенка [Покровский В.В. с соавт., 2019; Латышева И.Б., 2014; Садовникова В.Н., 2004, 2010]. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, до момента постановки окончательного диагноза ВИЧ-инфекции неизбежно возникают тактические вопросы их вакцинации в раннем неонатальном периоде в регламентированные Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) сроки.

С одной стороны, данные контингенты имеют высокий риск инфицирования любыми патогенами и высокую вероятность неблагоприятных исходов болезни, с другой – введение этим детям ИЛП, содержащих живые, хотя и аттенуированные бактерии и вирусы, требует комплексного подхода к

определению стратегии и тактики иммунизации [Шугаева С.Н., 2014; Аксенова В.А., 2009, Фельдблом И.В., 2017].

Все вышеперечисленное и определило цель исследования, его научную новизну и практическую значимость.

Достоверность и научная новизна результатов исследования.

Достоверность результатов и выводов, полученных в результате диссертационного исследования обеспечивается проведением значительного объема наблюдений и современными статистическими методами обработки материала.

Научная новизна диссертационной работы состоит в характеристике эпидемического процесса сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) на территории крупной промышленной области в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции.

В процессе логистического регрессионного анализа вероятности заболевания туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией автором были определены пять независимых факторов риска, таких 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.

Разработанная автором программа и алгоритм определения риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, позволяют своевременно выявить угрожаемые по заболеваемости туберкулезом контингенты и организовать их клиническое наблюдение у инфекциониста и фтизиатра.

На основании комплексной оценки специфического иммунного ответа на вакцинные антигены НКПП и мониторинга поствакцинальных осложнений у детей с ВИЧ-инфекцией 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.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость данного исследования состоит в том, что дети, перинатально экспонированные ВИЧ и ВИЧ-инфицированные, иммунокомпетентны и способны формировать протективный уровень антител на

вакцины, вводимые в рамках НКПП. Правильное представление об иммунокомпетентности данной категории пациентов позволяет определить тактику их вакцинации в различные возрастные периоды, гарантируя высокий уровень защиты и безопасность применения различных ИПП, в т.ч. живых вакцин, на фоне ВААРТ.

Полученные в процессе исследования данные об особенностях проявления эпидемического процесса сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) на территории крупного промышленного региона в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции позволяют на территориях с аналогичными характеристиками эпидемического процесса провести необходимые профилактические мероприятия для упреждающего воздействия на эпидемический процесс.

Логистическая модель оценки вероятности заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, с помощью которой были установлены пять независимых факторов риска заболевания туберкулезом детей, позволяет своевременно провести коррекционные мероприятия в очагах и минимизировать риски заболевания.

Практическая ценность исследования во внедрении в практику работы центров по профилактике и борьбе со СПИД алгоритма определения степени риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией. Разработанный алгоритм позволяет при наличии двух и более факторов риска своевременно выявить угрожаемых по заболеванию туберкулезом детей и организовать их совместное наблюдение врачами инфекционистом и фтизиатром.

Полученные в исследовании результаты могут быть использованы неонатологами и педиатрами при решении вопроса вакцинации против туберкулеза детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин.

Результаты изучения иммунного ответа на введении ИПП у ВИЧ-инфицированных детей и факторов, влияющих на уровни серопротекции, могут быть использованы врачами педиатрами и инфекционистами при оценке эффективности иммунизации данных контингентов. Контроль уровней серопротекции после завершающих циклов иммунизации позволит своевременно скорректировать прививочный календарь для получения лучших результатов и защиты от инфекций.

Материалы диссертации используются при организации образовательного процесса 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).

Разработанный алгоритм определения степени риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, и тактика иммунизации против туберкулеза детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин 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).

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

Работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне. Обоснованность научных положений данного исследования подтверждает значительный объем проведенных наблюдений и современные статистические методы обработки. Полнота и глубина материала в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации вытекающие из полученных результатов.

Оценка содержания и оформления диссертации.

В целом работа построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований и 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Она изложена на 138 страницах иллюстрирована 33 таблицами и 27 рисунками. В списке литературы 149 источников, в том числе 69 зарубежных авторов. Структура диссертации соответствует требуемым стандартам.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, в нем четко сформулирована цель, задачи, положения, выносимые на защиту, новизна, а также структура и объем диссертации.

В первой главе проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы об основных проявлениях эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез), факторах риска инфицирования туберкулезом детей, перинатально экспонированных ВИЧ и его предикторах у ВИЧ-инфицированных, а также данные об особенностях иммунизации детей указанных групп и оценке поствакцинального иммунитета.

Вторая глава посвящена детальному описанию использованных при выполнении работы материалов и методов, которые представлены в таблице и полностью соответствуют поставленным задачам. Работу отличают разнообразия современных методов исследования и статистических приемов, используемых для оценки полученных результатов.

В третьей главе представлена характеристика проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди совокупного населения и детей Свердловской области. Приведены результаты корреляционно-регрессионного анализа зависимости заболеваемости ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди совокупного населения и детей.

В четвертой главе автором были определены факторы риска инфицирования туберкулезом детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, такие как контакт с больным активной формой туберкулеза в семье, конкордантность по ВИЧ-инфекции у родителей и несвоевременная вакцинация против туберкулеза или ее отсутствие.

При этом родители детей исследуемых групп в отличие от родителей детей контрольной группы, имели низкий уровень социальной ответственности, так как

продолжали употреблять инъекционные наркотики и являются носителями вирусов гемоконтактных гепатитов, что мы считаем благоприятными условиями для распространения туберкулеза в семьях ($p < 0,001$).

В проведенном исследовании автором было установлено, что одним из независимых факторов риска заболевания туберкулезом у ВИЧ-инфицированных детей были поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции и поздно начатая ВААРТ на фоне сформировавшейся тяжелой иммуносупрессии. При сравнительной оценке иммунных нарушений в момент постановки диагноза у детей с ВИЧ-инфекцией доля лиц с тяжелым иммунодефицитом в группе с сочетанной инфекцией была 2,2 раза выше и составляла 54,1% против 25,0% при моноинфекции. Было показано, что более раннее от момента постановки диагноза назначение ВААРТ снижало риски заболевания туберкулезом в 2,1 раза.

В пятой главе представлены данные о привитости детей исследуемых групп, приверженности прививкам их родителей, поствакцинальных осложнениях на введение вакцины БЦЖ и результаты серологических исследований специфического иммунитета к основным прививаемым инфекциям НКПІ.

Автором было установлено, что родители детей с ВИЧ-инфекцией более привержены прививкам, в отличие от родителей детей с отрицательным ВИЧ-статусом. Авторитетным мнением для родителей в отношении проведения привок у детей с ВИЧ-инфекцией являются медицинские работники.

Автором было доказано, что ВААРТ является гарантом безопасности иммунизации ВИЧ-инфицированных детей, особенно в случаях применения живых вакцин, так как снижает риск формирования иммунодефицитного состояния. У детей с выраженным и тяжелым иммунодефицитным состоянием назначения ВААРТ приводит к восстановлению абсолютного и относительного количества CD4+лимфоцитов.

Были определены факторы, влияющие на уровни 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. Диссертантом даны практические рекомендации по использованию результатов исследования и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы отражают решение поставленных задач и подтверждают правомерность основных положений, выносимых на защиту.

Практические рекомендации имеют четкую направленность и отражают результаты исследования.

Список работ, на которые ссылается автор представлен отечественными и зарубежными источниками. Ссылки составлены корректно в соответствии с нормативными документами.

Личный вклад автора в проведенное исследование выразился в анализе научных публикаций и нормативно-правовых документов по теме диссертационного исследования, сборе данных, их статистической обработке и анализе. Автор принимала непосредственное участие в формулировании цели и задач настоящей работы, определении методологии исследования, формулировании выводов. Личный вклад автора в выполнение творческой части 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.

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. Все вопросы были обсуждены с автором и получены полноценные ответы.

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 решения актуальной задачи профилактики туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных на основе риск-ориентированного подхода, а также по тактике иммунизации детей указанных групп в рамках НКПП, что имеет существенное значение для эпидемиологии, 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.

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела детско-
подросткового туберкулеза ФГБУ
«НМИЦ ФПИ» Минздрава России

В.А. Аксенова

Адрес: 127473, г. Москва,
ул. Достоевского, 4 корпус 2;
телефон: +7(495)681-11-66
e-mail: nmrc@nmrc.ru

Подпись Аксеновой В.А. заверяю:

2021г.

Первый заместитель директора
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздр
Доктор медицинских наук



Самойлова А.Г.