

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой
инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России Красновой Елены Игоревны
на диссертацию Хаматовой Агунды Ахсарбековны «Прогнозирование рисков
перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от коинфицированных матерей»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям: 3.1.22. Инфекционные болезни; 3.2.7. Иммунология**

Актуальность темы диссертации

Пандемия ВИЧ-инфекции в мире развивается более 35 лет. По данным Политической декларации по ВИЧ и СПИДу Генеральной Ассамблеи ООН (2021), с начала эпидемии зарегистрировано порядка 78 млн случаев заражения ВИЧ, от СПИДа умерли 40 млн человек; живут с ВИЧ 37,7 млн. людей, из них 36 млн. взрослых и 1,7 млн. детей в возрасте от 0 до 14 лет. СПИД является главной причиной смертности среди женщин и девушек детородного возраста (15-49 лет) в мире в целом. Около 15 млн детей остались сиротами из-за СПИДа. Ежедневно ВИЧ заражаются 6000 человек, главным образом, в развивающихся странах. В настоящее время СПИД остается одной из основных причин преждевременной смерти во всем мире.

В Восточной Европе и Центральной Азии 80% новых случаев ВИЧ-инфекции приходится на территорию Российской Федерации - данные экспертов Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). Пораженность ВИЧ-инфекцией на 30 июня 2023 г. составила 812,0 на 100 тыс. населения России. Продолжается рост числа потребителей инъекционных наркотиков, в основном, у людей репродуктивного возраста. В последнее время отмечается тенденция к вовлечению женщин репродуктивного возраста в эпидемию ВИЧ, что непосредственно влечет за собой рост количества перинатальной ВИЧ-инфекции. Чрезвычайный уровень заболеваемости определяет непреходящий

научный интерес специалистов к различным аспектам ВИЧ-инфекции в отдельных регионах страны. Этот интерес обусловлен еще и тем, что профилактика позволяет во всем мире сдерживать рост заболеваемости, а эффективное своевременное лечение определяет длительное сохранение достаточного качества жизни пациентов.

Если ВИЧ является главной, то вирусный гепатит С (ВГС) - второй по значимости причиной смерти от вирусных заболеваний с парентеральным механизмом передачи во всем мире. В мире 200 млн. человек живут с ВГС и 10 млн. с сочетанием ВИЧ/ВГС. Отсутствие до настоящего времени средств специфической профилактики ВИЧ-инфекции и ВГС ограничивает возможности контроля за их распространением. По широте распространения и наносимому экономическому ущербу ВГС и ВИЧ-инфекция занимают в России одно из ведущих мест в инфекционной патологии. Между ВИЧ-инфекцией и ВГС существует четко установленная эпидемиологическая и биологическая синергия, влияющая на распространение, прогрессирование и исходы обеих инфекций.

При наличии обеих инфекций у человека, их течение отличается усугубляющим влиянием друг на друга: повышением гепатотоксичности препаратов для антиретровирусной терапии (АРТ); повышением уровня вирусной нагрузки (ВН) ВГС, более быстрыми темпами развития цирроза печени, прогрессированием хронического гепатита С (ХГС), повышенным риском декомпенсации цирроза печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), высокой летальностью вследствие болезни печени.

Внимание исследователей проблема ВИЧ/ВГС коинфекции привлекает в связи с особенностью, что передача вирусов при ней реализуется чаще, чем при моноинфекции, что не позволяет минимизировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ВГС либо ВИЧ/ВГС коинфекцией у детей при перинатальном контакте. Кроме того, большинство существующих исследований, как отечественных, так и зарубежных, посвященных прогнозированию риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, базируются на изучении роли уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 и социальных факторов, в то время как

иммунологические и молекулярно-генетические характеристики и их влияние на риск перинатального инфицирования ВИЧ изучены недостаточно.

Это в целом определяет актуальность предпринятого А.А. Хаматовой научного исследования, целью которого явилось прогнозирование рисков перинатальной инфекции ВИЧ, ВГС и коинфекции ВИЧ, ВГС от инфицированной матери ребенку по совокупности клинических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволили диссертанту получить представление о состоянии изучаемой проблемы у ВИЧ/ВГС коинфицированных женщин и рожденных ими детей, определить цель и задачи исследования. Методологическую основу диссертационной работы составило применение методов научного поиска с использованием систематизированного подхода на основании методов доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленной целью и задачами.

Для изучения вопросов клинико-эпидемиологической характеристики ВИЧ/ВГС ко-инфекции автор поставила перед собой несколько комплексных задач: 1) Оценить распространенность ВИЧ/ВГС коинфекции у беременных женщин в структуре пациентов с ВИЧ-инфекцией; 2) Определить информативность медико-социальных, клинических и анамнестических характеристик беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, как факторов риска перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС и 3) Установить в ходе гестационного процесса клинико-иммунологические и вирусологические критерии риска перинатального инфицирования ВИЧ и/или ВГС детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Задачи исследования охватывают весь круг вопросов изученной проблемы.

Достоверность полученных данных обусловлена тщательным представлением дизайна работы, продуманным использованием критериев включения и исключения пациентов, адекватным применением статистических методов. Степень достоверности результатов проведенного исследования подтверждается достаточной выборкой пациентов (80 пар мама-ребенок), распределенных по четырем группам, сформированным в соответствии с целью и задачами, поставленными в работе. В диссертационном исследовании применен комплексный методологический подход с использованием анамнестического, катамнестического, клинического и лабораторных методов (в том числе гематологического, биохимического, серологического, иммунологического и генетического с определением варианта носительства полиморфизма гена рецептора NKG2D натуральных киллеров и секреторного белка ИФН γ).

Математический анализ полученных результатов проводился в соответствии с принципами доказательной медицины. Обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по применению. Использовался также однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), определялся критерий Манна-Уитни. Прогностическая значимость полученных данных устанавливалась с использованием ROC-анализа.

Результаты клинико-лабораторных исследований, полученных в работе, позволили автору сформулировать практические рекомендации. Важными для практического здравоохранения рекомендациями являются: определение SNPs гена секреторного белка ИФН γ (rs2430561) и гена рецептора NKG2D натуральных киллеров (rs2617160) у ВИЧ/ВГС коинфицированной женщины на этапе планирования беременности с целью выявления группы высокого риска; проведение генетического тестирования на носительство однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена секреторного белка ИФН γ и rs2617160 гена рецептора NKG2D натуральных киллеров детям с целью ранней диагностики

перинатальной ВИЧ и/или ВГС инфекции; определение вирусной нагрузки ВГС в каждом триместре беременности коинфицированным женщинам наряду с рутинными исследованиями на иммунный статус и вирусную нагрузку ВИЧ с целью улучшения прогноза перинатальной ВИЧ и/или ВГС инфекции; мониторинг фиброза печени у коинфицированных женщин во время беременности для контроля прогрессирования ВГС-инфекции.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов исследования, сформулированы корректно, логично и соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой статистической значимости результатов работы и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Полученные данные в ходе диссертационной работы внедрены в практику профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции поликлинических отделений ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» МГЦ СПИД.

Ряд теоретических положений и рекомендаций исследования включены в образовательный процесс по дисциплине «Инфекционные болезни» для обучения врачей на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость диссертационного исследования Хаматовой А.А.

Научная новизна и практическая значимость работы

Диссертационная работа является современным отечественным исследованием, в котором впервые, помимо анамнестических, клинических, рутинных лабораторных методов, применен иммуногенетический метод

диагностики для определения рисков перинатальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС.

Установлена распространенность ВИЧ/ВГС-инфекции у женщин из числа беременных с ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД, – от 27,3 до 30,6 % в период с 2019 по 2021 гг. при частоте перинатальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС 0,56 %.

Доказано влияние стадии ВИЧ-инфекции у матери, приверженности к антиретровирусной терапии, фазы репликации ВГС в периоде беременности, а также социальных факторов на частоту перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС (таких, как семейное положение женщин, их трудоустройство, вредные привычки и т.д.).

Установлено, что социальными и клиническими предикторами риска перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС являются: стадия ВИЧ-инфекции 4А-4В ($p \leq 0,05$), приверженность к антивирусной терапии (в 100% случаев отсутствовала), фаза репликации ВГС, социальный статус (отсутствие замужества и трудоустройства, курение и прием психоактивных препаратов).

Выявлено, что вирусная нагрузка ВГС, определяемая в каждом триместре беременности на установленном предельном уровне, наряду с иммунологическими показателями (а именно, с повышением количества CD8+ Т-лимфоцитов) является предиктором риска перинатальной передачи ВГС.

Установлено отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на течение ВГС у коинфицированных беременных, характеризующееся прогрессированием ВГС инфекции, что проявляется нарастанием фиброза печени до F4 по шкале METAVIR.

Доказано, что наибольшую прогностическую значимость вирусологические и иммунологические показатели имеют во втором и третьем триместре беременности. При этом наибольшую информативность риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции проявляют иммунологические критерии; риска перинатальной передачи ВГС-инфекции – высокая вирусная нагрузка и дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов; риска коинфекции –

высокая вирусная нагрузка ВИЧ, низкий уровень CD4+ и повышенный - CD8+ Т-лимфоцитов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы в 7 научных работах, из них 4 в журналах, входящих в К-1 перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертации неоднократно докладывались на научно-практических конференциях различного уровня.

Оценка содержания диссертации и завершенность в целом

Диссертация Хаматовой А.А. написана по традиционному плану, изложена на 161 странице печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 31 рисунком, 4 клиническими примерами, 14 таблицами. В библиографический указатель включено 224 источника, из них 53 отечественных и 171 зарубежный.

Введение содержит в себе все требуемые разделы, в нем обоснована актуальность, логично сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, которому посвящена первая глава, рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся темы диссертационной работы. Обзор литературы по форме и содержанию написан логично, структурировано, с глубоким анализом затронутых вопросов, представленных в теме диссертации, что свидетельствует о высоком теоретическом уровне подготовки диссертанта.

Во второй главе диссертации приведены сведения о больных и обследованных группах, структуре и методах, использованных в данной работе. Наглядно представлен дизайн исследования, даны критерии включения и исключения пациентов в исследование, гендерная и возрастная характеристика пациентов, применяемые общеклинические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические методы, а также методы статистической обработки полученных данных. Представление собственных материалов диссертант осуществляет так же логично и последовательно, как и написание данных литературы, в строгом соответствии с целью и задачами работы.

В главах с результатами собственных исследований приводится подробная клинико-лабораторная характеристика ВИЧ/ВГС коинфицированных матерей, рожденных ими детей и сравнительные данные в 4 группах. Установлены иммуногенетические риски перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от коинфицированных матерей. Приведены 4 клинических примера, что повышает иллюстративность и практическую значимость диссертации.

В заключении изложены основные полученные результаты исследования. Заключение, выводы и практические рекомендации логично завершают представленную диссертационную работу.

Замечаний по диссертационной работе нет.

Вопрос к диссертанту: Укажите, с результатами каких конкретно авторов согласуются результаты Ваших исследований? В диссертационной работе требуется сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан четко, логично, хорошим литературным языком. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хаматовой Агунды Ахсарбековны на тему: «Прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от коинфицированных матерей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Т.А. Чеботарёвой и доктора медицинских наук, профессора И.П. Балмасовой, соответствует диссертационным критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по прогнозированию перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС.

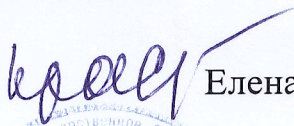
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему представленного материала диссертационная работа Хаматовой Агунды Ахсарбековны полностью соответствует критериям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



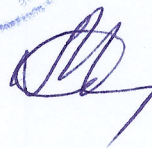
Елена Игоревна Краснова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Красновой Елены Игоревны подтверждаю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Осипенко М.Ф.

2.11.23

Наименование места работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

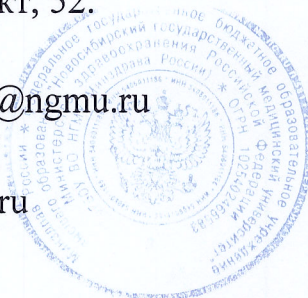
Адрес организации: 630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

Телефон: +7 (383) 222-32-04

Адрес электронной почты: rector@ngmu.ru

Сайт организации: <http://ngmu.ru/>

E-mail личный: krasnova-inf@list.ru



2.11.23