

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Калюжина Олега Витальевича на диссертацию Хаматовой Агунды Ахсарбековны «Прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от коинфицированных матерей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

ВИЧ-инфекция и гепатит С (ГС), как и прежде, являются одной из основных проблем общественного здравоохранения. Наличие обоих заболеваний у человека отличается отягчающим влиянием на процессы течения каждой из этих вирусных инфекций. Среди лиц, живущих с ВИЧ+ВГС-коинфекцией, особое место занимают беременные, прогрессирование заболевания у которых сопровождается повышением риском перинатальной передачи вирусов. С одной стороны, проблема ВИЧ+ВГС-коинфекции привлекает внимание практикующих медицинских работников в связи с необходимостью научного обоснования модификации алгоритма ведения коинфицированных беременных, с другой – установленной особенностью, что передача вирусов при коинфекции реализуется чаще, чем при моноинфекции. Это обстоятельство не позволяет минимизировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ГС либо ВИЧ+ВГС-коинфекцией у детей при перинатальном контакте.

В настоящее время следует констатировать недостаточное понимание рисков вертикальной передачи названных вирусов, что требует дальнейшего анализа и обобщения с целью совершенствования прогнозирования перинатальной передачи ВИЧ+ВГС-коинфекции. Научные проблемы, с которыми связана задача исследования, показывают, что при сочетанном заражении ВИЧ+ВГС создаются условия значительного прогрессирования каждой из инфекций, при этом остаются неразработанными критерии прогноза перинатальной передачи вирусов. Таким образом, потребности науки в углубленном изучении взаимных влияний ВИЧ и

ВГС у коинфицированных беременных и оценке прогностической роли факторов риска, в том числе молекулярно-иммуногенетических, перинатальной передачи вирусов от матери ребенку на фоне роста инфицированности ВИЧ/ВГС, отчасти могут быть удовлетворены решением данной научной задачи.

Достоверность и новизна результатов, положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных данных подтверждается использованием в качестве теоретической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных ученых в области инфектологии и иммунологии, рациональной статистической обработкой полученных результатов, достаточным объемом материала, в том числе репрезентативными выборками, и глубиной наблюдений, современностью методического обеспечения работы.

Под наблюдением находилось 80 матерей в возрасте от 17 до 42 лет с диагнозом ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, и 80 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, состоящих на диспансерном учете в МГЦ СПИД. Глубина катamnестического наблюдения в ретроспективной части исследования – до 18 лет; в проспективной – 3 года. Также проводился анализ данных из архивной медицинской документации 1921 беременной с ВИЧ- и ВИЧ+ВГС-коинфекцией, (учетная форма 025/у) и 10945 детей (Фобус (реестр ВИЧ-инфицированных)), состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД. Это свидетельствует о собранном автором значительном фактическом материале. В качестве принципа формирования групп исследования служили наличие и характер инфицирования ребенка (ВИЧ+ВГС, ВИЧ, ВГС, не установлено инфицирования), рожденного матерью с коинфекцией ВИЧ+ВГС.

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по его применению. В процессе исследований помимо дискриптивной статистики использовался однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), определялся критерий Манна-Уитни. Прогностическая значимость полученных данных устанавливалась с использованием ROC-анализа.

Полученные в диссертации результаты являются новыми и достоверными, представляют несомненный научный интерес.

Доказано, что на частоту перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС влияют социальные факторы, такие как семейное положение женщин, их трудоустройство, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, прием психоактивных веществ), а также стадия ВИЧ-инфекции у матери, приверженность антиретровирусной терапии, фаза репликации ВГС в период беременности.

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 – вирусная нагрузка и абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов; риска коинфекции – вирусная нагрузка ВИЧ и показатели CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Впервые на основании исследования вклада носительства различных вариантов генов NKG2D-рецепторов НК-клеток установлено, что иммуногенетическим фактором риска, определяемым у матери, является геновариант AA однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs2617160 гена рецептора NKG2D, дополнительным критерием для передачи ВИЧ/ВГС является низкий уровень Т-хелперов и низкие значения иммунорегуляторного индекса в третьем триместре, а носительство однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена ИФН γ не влияет на перинатальное заражение этими вирусами.

Геновариант AA SNP rs2430561 гена ИФН γ у ребенка является фактором риска передачи ВГС, а вариант ТТ – ВИЧ; геноварианты AA и АТ SNP rs2617160 гена рецептора NKG2D – фактором риска перинатальной ВИЧ+ВГС-коинфекции.

Впервые выявлена роль взаимосвязи носительства полиморфных маркеров у ребенка и показателей иммунитета матери во время беременности в прогнозе перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС, что определяет их вклад в оптимизацию ранней диагностики.

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

Целью исследования автора было прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ, ВГС и коинфекции ВИЧ+ВГС от ВИЧ+ВГС-инфицированной

матери ребенку на основе анализа клинико-иммунологических и молекулярно-генетических данных. Возможность реализации поставленной цели полностью отражена в задачах исследования, а высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждены глубиной проработки научной литературы по проблеме, а также качеством формирования групп исследования и адекватным подбором методов статистического анализа.

Выносимые на защиту положения отражают вопросы современных возможностей диагностики ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С, значимость определенных в исследовании клинических и иммунологических критериев как факторов риска в прогнозе перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от матери ребенку. Особо следует подчеркнуть научно-практическое значение иммуногенетических исследований, которые самим автором интерпретируются как способ прогнозирования риска перинатального инфицирования ребенка не только в ходе беременности, но и на этапе ее планирования.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Практическое использование научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается актом о внедрении в практику поликлинических отделений ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» МГЦ СПИД от 07.06.2023 г.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в К-1 перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Материалы диссертационного исследования многократно докладывались и получили широкое обсуждение на российских съездах, конгрессах и конференциях с международным участием, а также на Национальном Конгрессе по инфекционным заболеваниям Республики Узбекистан (Ташкент, 2022 г.).

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования включены в программы обучения клинических ординаторов и слушателей циклов усовершенствования врачей по дисциплине «Инфекционные

болезни» на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

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 отражает актуальность проблемы. Цель, задачи, научная новизна, практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования.

Первая глава является обзором литературы, посвященной проблеме распространенности коинфекции ВИЧ+ВГС среди беременных женщин в мире, определению факторов риска перинатальной передачи ВИЧ и ВГС, а также ВИЧ+ВГС; рассмотрены общие закономерности функционирования иммунной системы у беременных женщин и механизмы инфицирования плода вирусами. Описаны натуральные киллеры, как потенциальный объект для прогнозирования перинатального заражения ВИЧ, ВГС, ВИЧ+ВГС.

Вторая глава подробно описывает клинический материал, клинические методы исследования, лабораторные методы исследования и описание способов математической и статистической обработки результатов.

Третья глава описывает эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ+ВГС-коинфекции среди беременных и при перинатальной передаче, а также клиническую и социальную характеристику беременных женщин, коинфицированных ВИЧ+ВГС в соответствии с наличием перинатального заражения плода ВИЧ и/или ВГС.

В четвертой главе подробно описана лабораторно-иммунологическая характеристика ВИЧ+ВГС-коинфицированных беременных женщин, вошедших в исследование, вирусологические и иммунологические особенности в соответствии с наличием перинатального заражения ребенка ВИЧ и/или ВГС.

Пятая глава посвящена генетическим особенностям беременных женщин с коинфекцией ВИЧ+ВГС; описаны различные варианты однонуклеотидных полиморфизмов rs2430561 гена ИФН γ у женщин с коинфекцией ВИЧ+ВГС и рожденных ими детей в соответствии с наличием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.

Заключение диссертации логично и достаточно полно обобщает результаты проведенного исследования.

В результате проведенной работы автор сформулировал 6 выводов, соответствующих цели и задачам исследования, а также 6 практических рекомендации. Представленные выводы соответствуют данным, изложенным в диссертации, логично вытекают из результатов исследования, обоснованы и достоверны, так как получены в результате достаточного объема обследований, проведенного на высоком методическом уровне с использованием адекватных методов статистического анализа, соответствующих современным международным требованиям. Практические рекомендации конкретные, логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Автореферат по своему содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет, но следует отметить наличие опечаток, неоптимальных выражений, некоторая перегруженность описания клинических признаков заболевания фактами, не имеющими прямого отношения к решению поставленных задач.

Для дискуссии хотелось бы предложить следующий вопрос:

В работе впервые отмечено прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов по определенным аллелям генов рецептора NKG2D и цитокина ИФН γ . Существуют ли сведения в научной литературе по диагностическому значению таких полиморфизмов при других патологических процессах, и как они соотносятся с результатами Вашего исследования?

Заключение

Диссертационная работа Хаматовой Агунды Ахсарбековны на тему: «Прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от

коинфицированных матерей», является законченной научно-квалификационной работой, которая по своей новизне, теоретической и практической значимости имеет ценность для развития педиатрии, инфектологии, иммунологии и соответствует диссертационным критериям, установленным «Положением о порядке присвоения ученых степеней».

Объем представленного материала, полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства № 842 России от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. № 101), а автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.00.36 – аллергология и иммунология;
по действующей Номенклатуре – 3.2.7. Иммунология), профессор,
профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Калужин Олег Витальевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес организации: 1119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

Телефон: +7 (495) 609-14-00

Адрес электронной почты: rectorat@staff.sechenov.ru

Сайт организации: <https://www.sechenov.ru/>

