

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Рулевой Анны Александровны на тему: «Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Актуальность темы. В последнее десятилетие ВИЧ инфекция характеризуется линейным увеличением числа новых выявленных случаев, в том числе у детей. Один из ведущих клинических симптомов у них - повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, которые становятся основными причинами смертности. Это определяет необходимость своевременной специфической профилактики инфекций в данной группе детей. Однако в ряде зарубежных исследований было показано, что у ВИЧ-позитивных лиц иммунный ответ на вакцины может быть снижен. Отсутствие в нашей стране данных об эффективности и продолжительности поствакцинального иммунитета, делают тему диссертационной работы А.А. Рулевой безусловно актуальной.

Разработка тактики вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы основана на изучении клинико-иммунологической эффективности и безопасности вакцинации, что явилось основной целью настоящего исследования. Масштабные клинические и иммунологические исследования способствовали решению поставленных задач. Автором обследованы 156 пациентов, из них - 66 ВИЧ-инфицированных и 90 детей с ВИЧ негативным статусом. Отдельную группу составили дети, экстренно привитые против ветряной оспы в условиях заноса инфекции в закрытый детский коллектив: 10 детей с ВИЧ и 12 группы сравнения. Все иммунизированные пациенты находились под наблюдением автора до 45 дня после введения вакцины и весь катамнестический период, который составлял от 2 до 10 лет. За всеми

привитыми детьми осуществлено клиническое наблюдение. В связи с этим представилась возможность оценить не только клинико-иммунологическую безопасность использования живых вакцин, частоту поствакцинальных реакций, интеркуррентных заболеваний, но и позволило охарактеризовать протективный иммунитет в динамике вакцинального процесса, длительность сохранения специфических антител к вакцинным антигенам.

В работе использованы следующие лабораторные методы: фенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) на цитометре *Becton Dickinson FACSCalibur* (USA), с использованием программного обеспечения MultiSET и CellQuestPro; определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G турбодиметрическим методом с использованием наборов реагентов фирмы «SENTINEL» (Italy); определение противокоревых, противопаротитных, противокраснушных антител методом ИФА с использованием диагностических наборов тест - систем фирмы «Вектор – Бест» (Новосибирск). Определение антител к вирусу ветряной оспы методом ИФА с использованием наборов реагентов EI2650-9601G *Euroimmun AG* (Germany). Всего выполнено 2162 исследования. Полученные в ходе исследований данные подвергнуты тщательной математической обработке методами параметрической и непараметрической статистики. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ StatSoft Statistica for Windows XP v.7.0. Изложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Научная новизна исследования и научных результатов. А.А.Рулевой показано, что вакцинация живыми вакцинами ВИЧ-инфицированных детей при отсутствии иммунодефицита клинически и иммунологически безопасна, но эффективность иммунизации достоверно ниже, чем у неинфицированных пациентов. После первичной вакцинации не имеют антител к кори почти четверть привитых ВИЧ-инфицированных и более половины вырабатывают

антитела в низких титрах. Для увеличения эффективности иммунизации необходимо повторное введение вакцины.

А.А. Рулевой установлено, что к моменту возрастной ревакцинации (к 6 годам) 40% ВИЧ-инфицированных оказываются серонегативными к кори и более 70% к эпидемическому паротиту, а через 7 лет после ревакцинации, несмотря на ее высокую эффективность, вновь утрачивают специфические антитела: к кори – 1/3 детей и более 70% вакцинированных - к эпидемическому паротиту, что доказывает необходимость не только сокращения сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет, но и динамическое исследование антителообразования к коревому и паротитному вирусам для решения вопроса о дополнительных ревакцинациях. Кроме того, в случае возникновения эпидемической ситуации и при отсутствии контроля антителообразования, автором обоснована целесообразность применения иммуноглобулинопрофилактики, причем вне зависимости от вакцинального статуса ВИЧ-инфицированного ребенка.

А.А.Рулевой также доказано, что вакцинация против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей, при отсутствии иммунодефицита клинически и иммунологически безопасна. Несмотря на формирование защитного уровня антител лишь у 40% привитых, клиническая эффективность экстренной вакцинации составила 80% в отношении всех случаев ветряной оспы и 100% в отношении ветряной оспы среднетяжелой и тяжелой степени.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в доказательстве необходимости применения разработанной тактики вакцинации живыми вакцинами детей с ВИЧ инфекцией. Подтвержденная клиническая и иммунологическая безопасность применения живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы на основе штамма *Ока*, позволяет рекомендовать данную вакцину для плановой и экстренной иммунизации ВИЧ-инфицированных детей.

Реализация и апробация результатов исследования. В 5 печатных работах (из них 3 – в рецензируемых изданиях, 2 главы в учебных пособиях), опубликованных по теме диссертации, содержатся все основные положения данной работы.

Результаты работы были доложены на научно-практическом симпозиуме «Женщина, ребенок и ВИЧ. Последние достижения» 28.05.2013; на VIII Международном конгрессе «Рациональная Фармакотерапия – 2013» 12.10.2013; на заседании Санкт-Петербургского отделения "Союза педиатров России" Вторичные иммунодефициты у детей. 04.03.2014; на Итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» 10.03.2015.

Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО Санкт-Петербургского Государственного педиатрического университета МЗ РФ (кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО), научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ НИИДИ ФМБА России, работу врачей кабинетов иммунопрофилактики г. Санкт-Петербурга. Тактика вакцинации ВИЧ инфицированных детей включена в национальный клинический протокол (протокол лечения) оказания медицинской помощи, клиническая ситуация: «Вакцинопрофилактика детей с ВИЧ-инфекцией (В-23)».

Структура и содержание диссертации. Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, собственных данных, заключения и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, из которых первая глава – обзор литературы, 4 главы – собственные исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 184 источников (40 на русском и 144 на иностранных языках). Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 9-ю рисунками.

Во введении подчеркивается актуальность и значимость предпринятого исследования и оно не вызывает возражений.

В обзоре литературы, содержатся современные данные об общих принципах иммунизации ВИЧ-инфицированных детей и взрослых, имеющиеся данные о клинико-иммунологической характеристике безопасности и эффективности иммунизации живыми вакцинами ВИЧ-инфицированных детей.

В главе «материалы и методы» представлены данные о количестве привитых детей, структуре их сопутствующих заболеваний, количестве проведенных исследований, использованных методиках, в том числе клиническом методе оценки течения поствакцинального периода, оценке специфического антителообразования.

В главах собственных исследований подробно описано клиническое течение поствакцинального периода при иммунизации (вакцинации и ревакцинации) против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией, динамика иммунологических показателей в ходе вакцинального процесса, специфическое антителообразование при вакцинации и ревакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи, при иммунизации против ветряной оспы.

Проведенное исследование позволило разработать тактику специфической профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей и пятая глава подробно описывает предложенный способ.

Выводы четко сформулированы и содержат основные теоретические положения, вытекающие из исследования, практические рекомендации включают основные положения по тактике вакцинации ВИЧ-инфицированных детей, совершенствованию экстренной профилактики кори, эпидемического паротита и ветряной оспы в данной группе.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. По каким параметрам Вы оценивали наличие или отсутствие иммунодефицита у ВИЧ – инфицированных?
2. Наблюдались ли гиперэргические реакции на введение вакцины?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат А.А.Рулевой полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертация Рулевой Анны Александровны «Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора С.М.Харит, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача разработки тактики вакцинации живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы ВИЧ-инфицированных детей, имеющей важное значение для вакцинопрофилактики инфекционных болезней, особенно в рамках стратегического плана ВОЗ по ликвидации кори и краснухи на 2011-2020 гг. и, соответственно, Национальной программы РФ на 2016 – 2020 гг. по «Элиминации кори и краснухи», которые предполагают обеспечение и поддержание высоких уровней охвата прививками (вакцинацией и ревакцинацией) против кори и краснухи детей в декретированных возрастах, включая группы повышенного риска, а также проведение подчищающей иммунизации.

Диссертация соответствует требованиям **п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней»**, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от **24.09.2013 N 842**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор

заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Дата *10.05.2016*

Официальный оппонент –
заведующая отделением
респираторных вирусных инфекций у детей
Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Телефон: 8 (812) 499-15-41
e-mail: olga.afanasyeva@influenza.spb.ru

дата: *10.05.2016*

доктор медицинских наук *Афанасьева* Ольга Ивановна Афанасьева

Название организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17
Телефон: 8 (812) 499-15-00
e-mail: office@influenza.spb.ru

