

## ОТЗЫВ

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

### **Актуальность темы диссертации.**

В настоящее время вакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-положительных детей предусмотрена в национальном календаре прививок и рекомендована календарем прививок по эпидемиологическим показаниям. Однако реально эти дети не получают прививок живыми вакцинами и использование этих вакцин является серьезной проблемой для педиатров и, как показывает опыт, даже для специалистов, занимающихся ВИЧ-инфекцией. Это связано с боязнью развития поствакцинальных осложнений за счет генерализации вакцинных вирусов и сомнениями в эффективности живых вакцин, так как в формировании специфического ответа на аттенуированные вирусы необходима адекватная функция Т-клеток, и, в частности CD4+ популяции. Таким образом, ВИЧ-инфекция влияет как на риски, так и на выгоды от конкретных прививок.

Эффективность вакцинации принято оценивать как по эпидемиологическим критериям (снижение заболеваемости или снижение тяжести заболевания, предупреждение осложнений и инвалидизации среди привитых по сравнению с не привитыми), так и по специфическому антителообразованию, т.е. выработке защитных титров антител, которые для таких инфекций, как корь, эпидемический паротит, краснуха и ветряная оспа четко определены и являются маркером, который отражает, в определенной степени, и клеточную специфическую защиту от инфекции. Необходимо отметить, что защитный титр антител обеспечивает защиту и для детей с первичными и индуцированными или приобретенными иммунодефицитами. В тоже время, на

сегодняшний день показано, что для длительной защиты от инфекции необходимо, чтобы после е прививки сформировались клетки памяти и именно они определяют способность организма сохранять защиту, и пролонгированно синтезировать антитела и запускать бустер реакции при повторной встрече с антигеном. Однако определение специфических клеток памяти в настоящее время является методом, доступным только для единичных лабораторий в мире, а для практического здравоохранения по международным критериям рекомендуется применять оценку сохранности специфических антител.

Вопрос об эффективности и безопасности вакцинации живыми вакцинами детей с ВИЧ-инфекцией является актуальным, что обусловлено, как необходимостью их индивидуальной защиты, так и поддержанием эпидемиологического благополучия популяции, так как число таких детей в последние годы растет. Однако, данных об эффективности вакцинации против вышеперечисленных инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных крайне мало.

Рецензируемая работа, посвященная проблемам безопасности и эффективности профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей, является своевременной и востребованной практикой. Крайне важным для клинической практики является создание рекомендаций для тактики плановой и экстренной иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, актуальность диссертации А.А. Рулевой, посвященной специфической профилактике кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей, не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства».

**Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций.**

Диссертация выполнена на базе ФГБУ НИИДИ ФМБА по результатам динамического наблюдения 156 детей, иммунизированных от кори, эпидемического паротита и краснухи: 66 ВИЧ-инфицированных и 90 ВИЧ-негативных, которые составили группу сравнения. Кроме того, проанализирована отдельная группа, состоявшая из 22 детей (10 ВИЧ-позитивных и 12 ВИЧ-негативных), получивших экстренную вакцинацию от ветряной оспы в условиях заноса инфекции в закрытый детский коллектив.

Наряду с клиническим наблюдением и анализом течения поствакцинального периода изучены динамика показателей субпопуляционного состава лимфоцитов, общего количества различных фракций иммуноглобулинов, а также уровень специфических антител после прививок и длительность циркуляции антител после иммунизации.

Методы исследования адекватны поставленным задачам. Достаточный объем проведенных исследований, и полноценная статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

**Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики.**

В работе проанализированы особенности течения поствакцинального периода у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей. Автором дана оценка эффективности вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи, а также описана длительность сохранения протективного иммунитета после вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи. Проведено наблюдение за безопасностью и эффективностью экстренной вакцинации от ветряной оспы.

Выявлено, что после вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи в группе ВИЧ-инфицированных без клинических признаков иммунодефицита, поствакцинальный период у 17,5% детей протекал с сильными и средними поствакцинальными реакциями, что достоверно чаще,

чем в группе ВИЧ-негативных. Кроме того, показан умеренный иммуносупрессивный эффект вакцинации, со снижением количества CD4+–Т-лимфоцитов длительностью до 45 дней. Эти данные диктуют необходимость обследования детей перед вакцинацией и адекватного клинического наблюдения после проведения вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей.

Автором показано, что эффективность иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против кори и эпидемического паротита достоверно ниже, чем у ВИЧ-негативных. После первичной вакцинации не имеют антител кори 24% привитых ВИЧ-инфицированных и 62% вырабатывают антитела в низких титрах. В то же время, повторное введение коревой вакцины ВИЧ-инфицированным детям, оставшимся серонегативными, через 6 месяцев после первого введения, увеличивает серопротекцию до 100%. Диссертантом установлено, что к моменту возрастной ревакцинации 41,2% и 76,2% ВИЧ-инфицированных не имеет антител к кори и эпидемическому паротиту соответственно. Одновременно показано, что краснушная вакцина имеет высокую иммунологическую эффективность. На основании проведенного исследования, диссертант делает выводы, что для ВИЧ-инфицированных необходим контроль эффективности иммунизации. А в практических рекомендациях, приведённых в конце работы, предлагает проводить через 6 месяцев после первичного введения вакцины, повторную (дополнительную) вакцинацию, а также сократить изменить возраст плановой ревакцинации этих детей и проводить ее через 4 года после вакцинации, в отличие от сроков, предусмотренных календарем прививок для массовой иммунизации (в 1 год и в 6 лет). Следует отметить, что вопрос о необходимости повторной прививки (два введения с интервалом 8 недель) при первичной иммунизации ВИЧ-инфицированных детей рекомендуется в настоящее время и ряде зарубежных рекомендаций, в частности АСИП США. Однако интервал 6 месяцев теоретически более обоснован, так как для некоторых групп детей ранее было показано замедленное, более 2-х мес. антителообразование (для детей с бронхиальной астмой, у которых также имеется дисбаланс клеточного и

гуморального звеньев иммунитета), а повторные введения вакцины эффективны при снижении уровня антител. Срок 6 мес. от первичной вакцинации – время, когда устанавливается плато титра антител. Учитывая, что группа наблюдения автора по эффективности и срокам проведения повторной прививки невелика, для включения этой рекомендации в календарь прививок ВИЧ—инфицированных детей, необходимо продолжить это исследование.

В целом, результаты наблюдения, полученные при изучении клинической картины и лабораторных показателей, позволили автору предложить практические рекомендации, доступные для реализации практическому здравоохранению.

#### **Внедрение и апробация результатов исследования.**

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях, в том числе на международных симпозиумах в 2013 – 2014 гг.: «Женщина, ребенок и ВИЧ. Последние достижения» 28.05.2013; на VIII Международном конгрессе «Рациональная Фармакотерапия – 2013» 12.10.2013 и др.

По материалам работы подана заявка на изобретение в Федеральную службу по интеллектуальной собственности (Роспатент): способ вакцинопрофилактики кори, эпидемического паротита и краснухи у ВИЧ-инфицированных детей», получена приоритетная справка.

Предложенная тактика иммунизации была апробирована при плановой вакцинации ВИЧ-инфицированных детей в отделении профилактики инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний клиники ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

#### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация написана в традиционном стиле. Обзор основан на 184 отечественных и зарубежных источниках литературы, включает современную информацию об общих принципах вакцинации ВИЧ-инфицированных детей, вакцинопрофилактику кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной

оспы у ВИЧ-инфицированных, длительности сохранения специфических антител.

Результаты собственных исследований представлены в четырех главах. Глава 3 диссертационного исследования посвящена клинико-иммунологической характеристике иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ-инфекцией. В главе 4 автор описывает особенности формирования специфического иммунитета при иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ-инфекцией после первичной вакцинации и ревакцинации. В главе 5 дана клинико-иммунологическая характеристика и эффективность экстренной вакцинации против ветряной оспы ВИЧ-инфицированных детей. В 6-й главе определена тактика иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ-инфекцией на основании проведенного исследования. Большинство лабораторных и клинических показателей приведены в информативных таблицах и рисунках (22 таблицы и 9 рисунков).

В заключении содержится анализ полученных результатов и их сопоставление с имеющимися данными других авторов. Диссертация написана хорошим языком, последовательно и логично.

Автореферат и 5 опубликованных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, отражают основные результаты исследования.

#### **Замечания и вопросы.**

При реализации задачи по «оценке безопасности и эффективности специфической профилактики ветряной оспы у детей с ВИЧ-инфекцией» включена небольшая выборка детей с 10 ВИЧ инфекцией. Это объяснимо, так как вакцинация не включена в национальный календарь прививок, не проводится в нашей стране планоно, а используется по эпидемическим показаниям, т.е. в условиях контакта с больным ветряной оспой. Учитывая факт иммунизации «по контакту» возможна неоднозначная трактовка антителообразования, иммунный ответ может быть связан как с иммунизацией, так и со встречей с возбудителем. Этот вопрос требует продолжения

исследования. Однако, показанная автором клиническая безопасность вакцинации против ветряной оспы и эпидемиологическая эффективность (при практически 100% контагиозности инфекции, не заболели 8 из 10 детей), а также учитывая теоретический риск ветряной оспы для пациентов с иммунодефицитом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования и пересмотре подхода к профилактике этой инфекции для ВИЧ-инфицированных. Видимо, нужно решать вопрос о плановой, а не экстренной профилактике ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей.

В практических рекомендациях в пункте 7 автор предлагает при возникновении очага кори и эпидемического паротита вне зависимости от вакцинального анамнеза введение иммуноглобулина нормального человеческого ВИЧ – инфицированным детям. В санитарных правилах МЗ РФ по профилактике указанных инфекций это рекомендуется для всех не привитых и не имеющих сведений о соответствующих прививках. Для использования этой меры детям с ВИЧ инфекцией ранее привитым нужно обосновать внесение изменений в санитарные правила

В ходе рецензирования возникли замечания редакционного характера, не являющиеся принципиальными и возникли следующие вопросы к автору:

1. Проводилась ли оценка протективного титр антител против изученных заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей через 1, 2 и 3 года после первичной вакцинации, что послужило основанием для вывода о необходимости ревакцинации именно через 4 года?
2. Правомерно ли менять схему вакцинации, увеличивая количество прививок от эпидемического паротита и кори для ВИЧ-инфицированных детей, учитывая, что поствакцинальный период у них с более выраженными вакцинальными реакциями, отмечается транзиторное снижение CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов?

Высказанные по ходу рецензирования работы вопросы отражают интерес к изучаемой проблеме. В свою очередь, замечания не имеют принципиального

значения и несколько не снижают общей, положительной оценки диссертационного исследования.

Таким образом, диссертация А.А. Рулевой по актуальности темы, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

### Заключение.

Диссертация Анны Александровны Рулевой на тему «Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора С.М. Харит, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – разработана тактика вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита и краснухи на основании оценки клинико-иммунологической эффективности и безопасности вакцинации, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

Диссертация соответствует требованиям **п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней»**, утверждённого 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:

Официальный оппонент -  
заведующий кафедрой инфекционных болезней,  
эпидемиологии и дерматовенерологии  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный университет»  
телефон: 8(812) 717-28-48  
доктор медицинских наук  
профессор

Алексей Авенирович Яковлев



Документ подготовлен в порядке исполнения  
ТРУДОВЫХ ОБЯЗАННОСТЕЙ



**Название учреждения:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7-9.

Телефон: +7 (812) 328-20-00

e-mail: [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)