



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«2» июля 2016 г. № 4/10/658

На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук профессор

Б. Котив

«2» июня 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно–практической значимости диссертации Рулевой Анны Александровны «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 выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Рост числа ВИЧ-инфицированных детей, высокий риск заболеваемости и тяжелого течения у них таких инфекций как корь, эпидемический паротит, краснуха и ветряная оспа определяют необходимость своевременной специфической профилактики в данной группе детей. Отсутствие в нашей стране индивидуального подхода к вакцинации ВИЧ-инфицированных на основании представлений о недостаточной эффективности и продолжительности поствакцинального иммунитета, делают актуальной тему диссертационной работы.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В ходе проведенного исследования установлено, 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. Впервые установлено, что к моменту возрастной ревакцинации к 6 годам (через $4,3 \pm 0,3$ лет) 41,2% ВИЧ-инфицированных детей являются серонегативными к кори и 76,2% к эпидемическому паротиту; через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации, несмотря на ее высокую эффективность, вновь утрачивают специфические антитела к кори 33,4% и более 77,8% - 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.

В ходе работы 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.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Для практического здравоохранения с целью повышения эффективности автором усовершенствована тактика вакцинации живыми вакцинами детей с ВИЧ инфекцией, которая предполагает двукратную первичную иммунизацию против кори, эпидемического паротита, краснухи;

сокращение сроков между вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет и динамический контроль антителообразования к вирусам кори, эпидемического паротита каждые 4-5 лет. Подтвержденная клиническая и иммунологическая безопасность применения живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы на основе штамма Ока, что позволяет рекомендовать данную вакцину для плановой и экстренной иммунизации ВИЧ-инфицированных детей.

Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО Санкт-Петербургского Государственного педиатрического университета МЗ РФ, кафедры Инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. 8(812)-234-10-38 e-mail: childinf_fpk@mail.ru), научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ НИИДИ ФМБА России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел. 8(812)234-57-59, веб-сайт: nidi.ru, e-mail: niidi@nidi.ru), 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 работы.

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 источника (40 на русском и 144 на иностранных языках). Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 9-ю рисунками.

Во введении подчеркивается актуальность и значимость предпринятого исследования, изложены цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

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.

Глава 2, посвященная материалам и методам, содержит дизайн проведенного исследования, который включает в себя 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 главе 3 изложена структура сопутствующих заболеваний детей, включенных в исследование, клиническое течение поствакцинального периода при иммунизации (вакцинации и ревакцинации) против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией и динамика иммунологических показателей в ходе вакцинального процесса. Показано, что вакцинация и ревакцинация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи ВИЧ-инфицированных детей не менее безопасна, чем у детей с ВИЧ негативным статусом. Однако после первичной вакцинации частота сильных и средней силы поствакцинальных реакций достоверно выше, чем в группе сравнения, а после ревакцинации в 1,3 раза ниже, чем при вакцинации. Установлено, что динамика показателей иммунного в группах является сходной, однако в группе сравнения к 45 дню после прививки эти изменения возвращаются к начальным значениям, тогда как в группе ВИЧ-инфицированных - даже на 45 день сохраняется снижение числа CD4+клеток и снижение числа В-клеток, что вероятно определяет замедленный характер специфического антителообразования, низкий

иммунологический ответ у этих детей.

В главе 4 проводится подробное описание специфического антителообразования в динамике вакцинального процесса: после вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи, до и после ревакцинации. Оценка специфического иммунитета выявила существенные различия в числе серонегативных ВИЧ-инфицированных детей на всех сроках обследования.

Глава 5 описывает клиническое течение поствакцинального периода, динамику основных субпопуляций Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки при вакцинации ВИЧ-инфицированных детей против ветряной оспы и подтверждает ее безопасность. Определение специфического иммунитета демонстрирует низкие показатели титров антител при высоком эпидемиологическом эффекте иммунизации.

Проведенное исследование позволило разработать тактику специфической профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей и Глава 5 подробно описывает предложенный способ.

В главе заключение проведен анализ полученных результатов и сопоставление данных собственных исследований с известными данными литературы.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом исследований на репрезентативных выборках привитых детей. Проанализирована динамика вакцинального процесса в течение 2-10 лет. Объем исследований (клинический материал представлен 178 протоколами вакцинации) достаточен для получения достоверных результатов. При статистической обработке использован большой спектр методов параметрического и непараметрического статистического оценивания.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ (из них 3 – в рецензируемых изданиях, 2 главы в учебных пособиях), в которых

содержатся все основные положения данной работы.

Материал диссертации изложен четко, литературным языком, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков.

Выводы четко сформулированы, обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов, полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации отражают полученные результаты исследования.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации.

Тема диссертации соответствует заявленной специальности инфекционные болезни.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования рекомендуется использовать в работе кабинетов иммунопрофилактики для повышения эффективности вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей, а также в педагогической работе кафедр инфекционных заболеваний как высшего, так и дополнительного профессионального образования. Результаты работы рекомендуется включать в учебную программу факультетов усовершенствования врачей.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеется несколько некорректных формулировок: «..дети с ВИЧ»; «...диагноз ВИЧ-инфицирование...», «...содержание CD4+ клеток >15% от возрастной нормы...», которые являются стилистическими погрешностями и не снижают научной ценности работы.

В качестве обсуждения диссертационного исследования хочется услышать ответы на следующие вопросы:

1. Обеспечение эффективной ВААРТ для всех ВИЧ-инфицированных детей сможет заменить внеплановую ревакцинацию?

2. Восстановление на ВААРТ доли CD4⁺-лимфоцитов выше 15% у ВИЧ-позитивных детей до 5 лет может являться показанием для использования живых вакцин для иммунопрофилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы?

3. Как объясняется отсутствие достоверных изменений в уровнях сывороточных иммуноглобулинов разных классов в период формирования поствакцинального гуморального иммунитета?

Заключение

Диссертационная работа Рулевой Анны Александровны «Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора С.М.Харит, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по совершенствованию тактики вакцинации живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы ВИЧ-инфицированных детей, имеющей важное социальное значение для вакцинопрофилактики инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол № 9 от 17 мая 2016 г.

Заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова кандидат медицинских наук, доцент

Захаренко Сергей Михайлович

Заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова доктор медицинских наук, доцент

Буланыков Юрий Иванович

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации»
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
Телефон/факс: 8 (812) - 292-32-73
Адрес эл.почты: vmeda-na@mil.ru

Подписи Захаренко С.М. и Буланыкова Ю.И. заверяю,
Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Д. Гусев



02.06.2016