

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Тимченко Владимира Николаевича о работе Иозефович Ольги Витальевны на тему: **«Коклюшная инфекция у ранее привитых, сравнительная эффективность и безопасность цельноклеточной и бесклеточной коклюшных вакцин»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы

Диссертационное исследование О.В. Иозефович посвящено одному из актуальных и распространенных инфекционных заболеваний детского возраста – коклюшу и его профилактике. Несмотря на высокий уровень охвата прививками, коклюш является причиной заболеваемости и смертности детей младенческого возраста во всем мире. Начиная с 2011 года, во всем мире отмечается подъем заболеваемости коклюшем и изменение эпидемиологии. В эпидемический процесс включились ранее привитые дети школьного возраста и взрослые. Причинами роста коклюша считают: изменение системы лабораторного подтверждения диагноза – внедрение метода ПЦР в реальном времени; снижение уровня привитости; изменение циркулирующего штамма возбудителя, а также утрату иммунитета после первичной серии прививок, причем, как описывают в мировой литературе, после бесклеточных вакцин это происходит быстрее, чем после цельноклеточных. В РФ максимальные показатели заболеваемости отмечаются у детей до 1 года, как правило, не привитых или не закончивших курс вакцинации (в 2016 г. -102,6 на 100 тыс., в 2018-113,82 на 100 тыс. детей данного возраста). Заболеваемость у детей старшего возраста и взрослых в нашей стране изучена мало. По мнению экспертов ВОЗ, одним из решений проблемы снижения заболеваемости коклюшем являются возрастные ревакцинации в странах, применяющих бесклеточные вакцины. Цельноклеточная вакцина считается более иммуногенной, в связи с чем, регионы ее использующие, должны решать вопрос о необходимости возрастных ревакцинаций на основании собственных данных.

В связи с этим, диссертационная работа О.В. Иозефович, целью которой являлось изучение распространенности коклюша у ранее привитых детей, оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности коклюшных вакцин для изменения специфической профилактики коклюша, т.е. введения возрастных ревакцинаций, является актуальной и имеет существенное значение для практической медицины.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

Научная новизна состоит в том, что автором впервые выявлено, что у ранее полностью привитых против коклюша детей старше 6 лет, при заболевании, сопровождающемся кашлем длительностью более 2-х недель, в 34,1% диагностируется коклюш, неверифицируемый рутинно в амбулаторной практике. Показана прямая корреляция тяжести течения заболевания со временем, прошедшим после первичного комплекса прививок против коклюша, что обусловлено увеличением числа детей с незащитными титрами с течением времени после вакцинации. Так, автором установлено, что уже через три года после законченного комплекса прививок, т.е. к 4,5 – 5 годам жизни, число детей с незащитными титрами к коклюшу составляет 45,4% для бесклеточных и 50,0% для цельноклеточных вакцин.

Это определяет необходимость внедрения возрастных ревакцинаций для детей, привитых первично не только бесклеточными вакцинами, как считает ВОЗ, но и цельноклеточными. При сравнительной оценке цельноклеточных и бесклеточных коклюшных, показано, что бесклеточная имеет преимущества для возрастных ревакцинаций, так как после введения цельноклеточной коклюшной вакцины достоверно чаще, развиваются местные сильные реакции и миалгический синдром. В тоже время установлена сходная безопасность цельноклеточных и бесклеточных вакцин по частоте общих вакцинальных реакций, интеркуррентных заболеваний, не связанных с прививкой, но возникающих по времени в поствакцинальном периоде, в том числе протекающих с судорожным синдромом. Установлено, что фактором риска развития судорожного синдрома в поствакцинальном периоде у привитых цельноклеточными или бесклеточными коклюшными вакцинами является не вакцинный препарат, а наличие в анамнезе судорог и перинатального поражения центральной нервной системы. Автором предложены математико-статистические модели для прогноза риска развития местных сильных реакций и судорожного синдрома при интеркуррентных заболеваниях в поствакцинальном периоде, точность дискриминации для сильных местных реакций составляет 93,5%, для судорожного синдрома-94,8%. Подана заявка на изобретение, получена приоритетная справка.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в обосновании необходимости:

- обследования методом ПЦР на коклюш ранее привитых детей при заболеваниях, протекающих с кашлем более 2-х недель для установления этиологического диагноза, а также оценки распространенности данной инфекции среди лиц старше 6 лет;

- введения возрастных ревакцинаций против коклюша детям 6-7 лет получившим первичный комплекс прививок (вакцинацию и первую ревакцинацию) только бесклеточными, но и цельноклеточными вакцинами;
- использования для возрастных ревакцинаций бесклеточных коклюшных вакцин, поскольку они вызывают достоверно реже сильные местные реакции и миалгический синдром.

Разработанный способ прогнозирования сильных местных реакций и судорожного синдрома сопровождающего интеркуррентные заболевания у привитых на основании математико-статистических моделей, может быть легко применен в практике.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования и основные положения работы были доложены и обсуждены на 3 конгрессах и конференциях различного уровня. Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, тел.8 (812) 295-06-46, <https://gpmu.org/>), научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9., тел.:8 (812) 234-60-04 (812) 234-96-91, <http://niidi.ru/>), работу врачей кабинетов иммунопрофилактики г. Санкт-Петербурга. Создана медицинская технология «Тактика клинико-лабораторной диагностики, терапии и профилактики коклюшной инфекции у детей».

Практические рекомендации отличаются конкретностью и могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической практике и в стационарах, как в педиатрических, так и инфекционных отделениях.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ, 1 книга (пособие для практического врача) и 1 учебно-методическое пособие, подана заявка на изобретение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Анализ диссертационной работы показал высокую степень обоснованности и новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в

диссертации. Автором проведено клиническое наблюдение за 840 детьми: 126 детей с синдромом кашля более 2-х недель; 294 детей, поступивших в ДНКЦИБ в поствакцинальном периоде с диагнозом «реакция на прививку»; 420 детей с различными состояниями здоровья, привитых бесклеточными и цельноклеточными коклюшными вакцинами. Исследование проведено с применением современных методов клинико-лабораторной и инструментальной диагностики. Репрезентативный объем исследований, корректный статистический анализ определяют достоверность полученных результатов.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 5 рисунками. Список литературы включает 141 источник, из них 26 отечественных и 115 иностранных авторов.

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

В обзоре литературы представлены данные об особенностях коклюшной инфекции на современном этапе, изложена сравнительная характеристика цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин (иммуногенность, эффективность, безопасность). Описаны возможные пути решения проблемы коклюшной инфекции, одним из которых являются возрастные ревакцинации против коклюша детей школьного возраста. Обзор написан последовательно, литературным языком.

В главе 2 представлена общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования: клинический, лабораторные методы (ПЦР диагностика, серологические методы исследования: микро РА, ИФА), методы статистической обработки данных.

В главе 3 автор оценивает долю подтвержденных случаев коклюша в структуре заболеваний у детей с синдромом длительного кашля и течение коклюшной инфекции у детей в сравнении с другими заболеваниями с синдромом длительного кашля, а также зависимость тяжести течения заболевания от давности проведенного комплекса прививок против коклюша.

Автором установлено, что в 34,1% у детей старше 6 лет с синдромом длительного кашля ранее полностью привитых, развивается коклюш, который не диагностируется в рутинной амбулаторной практике, что приводит к недоучету данной патологии при регистрации инфекционных заболеваний. Коклюш

характеризуется среднетяжелым течением достоверно чаще, чем при других заболеваниях с длительным кашлем. Тяжесть течения коклюша коррелирует со сроком, прошедшим после первичного комплекса прививок.

В главе 4 автор оценивает реактогенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин анализируя течение поствакцинального периода у детей, привитых под ее наблюдением. Заслуживает особого внимания тот факт, что частота общих вакцинальных реакций и интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде существенно не различались у привитых цельноклеточными и бесклеточными коклюшными вакцинами. Однако, несмотря на то, что частота развития местных реакции зависела от кратности введения вакцинного препарата, после применения цельноклеточных вакцин они встречались чаще, что определило вывод о нежелательности применения цельноклеточных вакцин для дальнейших возрастных ревакцинаций.

В главе 5 автор оценивает безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по структуре заболеваний поствакцинального периода, с которыми дети, привитые в условиях поликлиник города, госпитализировались в центр в течение месяца после прививки. Показано, что в структуре окончательных диагнозов, преобладали заболевания, не связанные с вакцинами. Среди патологии, обусловленной вакцинацией обращает на себя внимание частота местных сильных реакций и миалгического синдрома, которые достоверно преобладали после ревакцинирующих введений у привитых цельноклеточными вакцинами.

Миалгический синдром требует учета и изучения, как состояние, видимо, обусловленное вакцинами, содержащими гидроксид алюминия в качестве адъюванта. В тоже время не выявлено существенного различия в частоте госпитализации детей с острыми заболеваниями, связанными только временным фактором с вакцинацией, в том числе с частотой судорожного синдрома при этих заболеваниях у привитых цельноклеточными и бесклеточными вакцинами

В 6 главе представлены разработанные автором способы прогнозирования развития сильных местных реакций в поствакцинальном периоде и судорожного синдрома при интеркуррентных инфекциях, позволяющие рассчитать вероятность их развития у конкретного ребенка.

В главе 7 продемонстрирована сходная иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по длительности сохранения защитных титров специфических антител после законченной вакцинации и первой ревакцинации. Показано, что через 3 года после ревакцинации, т.е. к 4,5-5 годам уже практически половина привитых не имеет защитных титров антител.

В заключении представлен анализ полученных результатов, их сопоставление

с опубликованными ранее в литературе. Автор делает вывод о том, что значительно число незащищенных, угасание поствакцинального иммунитета предрасполагает к заболеваемости коклюшем детей старше 6 лет, ранее полностью привитых, и определяет необходимость введения возрастных ревакцинаций перед школой вне зависимости от того, какой вакциной первоначально дети прививались - бесклеточной или цельноклеточной.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ. Автореферат содержит все необходимые разделы, в которых в полном объеме представлено обоснование основных положений и результатов диссертационного исследования. Имеются стилистические и технические погрешности, которые не влияют на положительную оценку проведенной работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить несколько моментов:

1. Объясните, почему при обследовании на коклюш детей с кашлем более 2-х недель используется серологическое обследование методом РА однократно?
2. Какие заболевания диагностированы у детей с кашлем более 2-х недель?

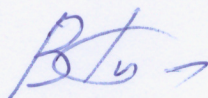
Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертационная работа Иозефович Ольги Витальевны на тему «Коклюшная инфекция у ранее привитых, сравнительная эффективность и безопасность цельноклеточной и бесклеточной коклюшных вакцин», представленная к защите по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Харит Сусанны Михайловны, является завершенным научным квалификационным исследованием, имеющим важное значение для инфектологии, в котором содержится обоснование необходимости возрастных ревакцинаций против коклюша у детей школьного возраста через 3 года после первичного комплекса прививок и препаратом выбора для этого является бесклеточная коклюшная вакцина.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор, Иозефович Ольга Витальевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 — инфекционные болезни.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой инфекционных
заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации
(812)295-25-55
timchenko220853@yandex.ru



Тимченко Владимир Николаевич

« ____ » _____ 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Телефоны: +7 (812) 295-06-46

e-mail: press@gpma.ru

Проректор по научной работе

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Насыров Руслан Абдуллаевич



Подпись

Удостоверяется

Печатается

ректором

« ____ »

Иозефович О.В., Насыров Р.А.

Иозефович О.В.

04 20 г.