

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук Куровой Наталии Николаевны о диссертационной 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 исследования.

Диссертационная работа Иозефович О.В. посвящена актуальной проблеме здравоохранения - коклюшной инфекции. Несмотря на многолетнюю историю иммунизации, коклюш остается одной из актуальных детских инфекций. Исследования последнего десятилетия показали, что перенесенный коклюш не формирует пожизненного иммунитета, описаны случаи повторных инфекций через 5-20 лет, цельноклеточные вакцины создают защиту на 5-14 лет, а бесклеточные на 4-7 лет. Утрата поствакцинального и постинфекционного иммунитета определяет заболеваемость коклюшем у подростков и взрослых, которые являются источником инфекции для непривитых или не полностью привитых детей раннего возраста. Одной из важных мер, снижающих заболеваемость детей младше 1 года, по мнению ВОЗ, являются возрастные ревакцинации.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Работа выполнена на достаточном фактическом материале и является результатом разносторонних исследований: автором проведено клиническое наблюдение за 840 детьми на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; в их числе 126 детей с синдромом кашля более двух недель, 420 детей с различными состояниями здоровья, привитых бесклеточными и цельноклеточными коклюшными вакцинами, 294 ребенка, наблюдавшихся в поствакцинальном периоде с диагнозом «реакция на прививку». Основные положения работы, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследований. Достоверность полученных

результатов и выводов обеспечена использованием адекватных и современных методов исследования, достаточным объемом анализируемых материалов, корректным анализом и адекватной статистической обработкой полученных данных, апробацией результатов и положений в рецензируемых журналах.

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

Диссертационная работа Иозефович О.В. выполнена на актуальную тему и имеет как научное, так и практическое значение. Автором установлено, что практически треть случаев заболеваний с затяжным кашлем у ранее привитых детей школьного возраста являются коклюшем, который более чем в половине случаев протекает в среднетяжелой форме.

Впервые доказано, что иммуногенность бесклеточных коклюшных вакцин и отечественной цельноклеточной коклюшной вакцины практически не различается, через 3 года после законченной вакцинации 50,0-45,4% привитых утрачивают защитный уровень антител. У детей с патологией нервной системы утрата антител происходит быстрее, также без различий в группах привитых цельноклеточной и бесклеточными вакцинами: через 2 года после ревакцинации число лиц с уровнем антител ниже защитного было в 2 раза больше, чем в группе сравнения (здоровые дети).

Автором показано, что реактогенность цельноклеточных и бесклеточных вакцин существенно не различается, но после ревакцинирующего введения цельноклеточных вакцин, частота сильных местных реакций и миалгического синдрома достоверно выше.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в разработке способа прогнозирования с помощью математико-статистических моделей сильных местных реакций и судорожного синдрома, сопровождающего интеркуррентные заболевания привитых.

Автором доказана необходимость возрастных ревакцинаций против коклюша, поскольку через 3 года после первичного комплекса прививок происходит утрата специфических антител.

Показана необходимость обследования детей методом ПЦР для исключения диагноза коклюш при продолжительности кашля более 2-х недель.

Внедрение и апробация результатов исследования.

Основные положения диссертационной работы обсуждены на конгрессах и конференциях различного уровня. Материалы исследования опубликованы в 6 печатных работах, в том числе в 4 статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований. По результатам диссертационного исследования подана заявка на изобретение, а также разработано пособие для практического врача.

Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. 8 (812) 295-06-46, <https://gpmu.org>), научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА (197022, г. 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». В ходе проведения работы был выявлен предмет изобретения: способ прогнозирования поствакцинальных сильных местных реакций у детей при вакцинации коклюшными вакцинами, подана заявка на изобретение.

Структура и содержание диссертации.

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

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы, что не вызывает возражений.

В обзоре литературы представлены данные об особенностях коклюшной инфекции на современном этапе, об истории вакцинации против коклюша, изложена сравнительная характеристика цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин (иммуногенность, эффективность, безопасность). Описаны возможные пути совершенствования вакцинопрофилактики коклюшной инфекции, одним из которых является

ревакцинация против коклюша детей школьного возраста. Обзор написан хорошим литературным языком.

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

В главах собственных исследований проанализированы результаты, которые были получены при решении поставленных автором задач.

В главе 3 автор оценила частоту коклюша в структуре заболеваний у детей с синдромом длительного кашля и течение коклюшной инфекции у ранее привитых детей в сравнении с другими заболеваниями с синдромом длительного кашля. Автором установлено, что распространенность коклюша среди детей школьного возраста недооценена, поскольку в 34,1% причиной кашля длительностью более 2 недель у полностью привитых детей старше 6 лет являлась именно данная инфекция, что также свидетельствует об утрате детьми поствакцинального иммунитета и подтверждает необходимость введения дополнительной ревакцинации. При этом коклюш был выявлен у 29,3% детей, поступивших с другими диагнозами, и у 64,7% поступивших с подозрением на коклюш, таким образом, на амбулаторном этапе имела место как гипо-, так и гипердиагностика, следовательно, диагноз «коклюш» требует лабораторного подтверждения и может ставиться клинически только при отсутствии технических возможностей провести лабораторные исследования. Коклюш достоверно чаще в сравнении с другими заболеваниями характеризовался среднетяжелым течением (69,7% и 39,8% случаев соответственно).

В главе 4 автор оценила реактогенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по клиническим проявлениям нормального вакцинального процесса. Заслуживает внимания тот факт, что цельноклеточная вакцина не имела существенных различий с бесклеточными вакцинами в общих проявлениях вакцинального процесса и частоте интеркуррентных инфекций, что свидетельствует о сопоставимой реактогенности вакцин. Более того, в группе детей с патологией нервной системы осложненное течение и общие вакцинальные реакции чаще развивались после введения Пентаксима. Увеличение частоты местных реакций зависело от кратности введения препарата, после применения цельноклеточных вакцин встречалось чаще, что определяет нежелательность применения вакцины АКДС для последующих

ревакцинаций.

В главе 5 автор оценила безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин на основании изучения структуры заболеваний поствакцинального периода, с которыми госпитализировали детей в клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА. Автором показано, что ведущими в поствакцинальном периоде являются интеркуррентные заболевания (82,9%). Среди патологии, связанной с вакцинами, поствакцинальные осложнения и нормальные общие реакции были диагностированы только у привитых цельноклеточными вакцинами. Отмечена частота сильных местных реакций и миалгического синдрома после ревакцинирующих введений, для цельноклеточных вакцин более значимая, чем для бесклеточных. Миалгический синдром требует дальнейшего наблюдения и изучения как состояние, видимо, обусловленное вакцинами. В тоже время существенного различия в безопасности цельноклеточных и бесклеточных вакцин не выявлено, также как в их влиянии на развитие судорожного синдрома при интеркуррентных инфекциях.

Главы 3-5 проиллюстрированы клиническими примерами.

В главе 6 автором описан разработанный способ прогнозирования развития побочных проявлений после иммунизации в виде сильных местных реакций и судорожного синдрома. Подставляя в полученные уравнения значения, соответствующие данным конкретного ребенка, рассчитывается вероятность развития побочных проявлений. Точность дискриминации для судорожного синдрома составляет 94,8%, для сильных местных реакций - 93,5%. По объему эта глава могла бы быть объединена с главой 5.

В главе 7 автор оценила иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по длительности сохранения специфических антител после законченной вакцинации. Отличий между вакцинами выявлено не было: в течение 1 года после законченного комплекса прививок антитела на защитном уровне не выявлялись у 28,9% детей, привитых бесклеточными вакцинами, и у 26,7% привитых цельноклеточными вакцинами, через 3 года – у 45,4 и 50,0% соответственно. У детей с патологией нервной системы уже в течение 1 года после вакцинации защищены были только 50% детей как в группе привитых цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами. Утрата антител у детей в этой группе также происходила быстрее, и через 2 года

после ревакцинации число детей с уровнем антител ниже защитного было в 2 раза больше - 44,4% против 20,0% в группе сравнения.

В заключении автором проведен научный анализ полученных данных, сопоставление результатов собственных исследований с известными данными литературы, представлены причины роста заболеваемости коклюша у детей школьного возраста. Автор делает вывод о том, что исходное значительное число незащищенных и угасание поствакцинального иммунитета предрасполагает к заболеваемости коклюшем детей старше 6 лет, ранее полностью привитых, и определяет необходимость введения ревакцинаций детей перед школой вне зависимости от того, какой вакциной они первоначально прививались – бесклеточной или цельноклеточной. Для возрастных ревакцинаций не может быть использована цельноклеточная вакцина, так как, несмотря на сходную реактогенность и безопасность при первых введениях, с ней связано достоверно более частое развитие сильных местных реакций и миалгического синдрома при увеличении кратности введения препарата.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. В группе детей с патологией нервной системы осложненное течение и общие вакцинальные реакции чаще развивались после введения Пентаксима. Связано ли это с гемофильным компонентом вакцины? Есть ли отличия в реактогенности Пентаксима и других вакцин с аналогичным составом?
2. Дети с патологией нервной системы, судя по полученным данным, хуже отвечают на вакцинацию. Какие существуют пути для защиты этой группы детей от коклюша?

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

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Аннотация О.В. Иоозефович полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение.

Диссертационная работа Иоозефович 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 под научным руководством доктора медицинских

наук, профессора Харит Сусанны Михайловны, является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей большое научное и практическое значение в решении актуальной для инфектологии задачи по оптимизации диагностики коклюшной инфекции у детей с синдромом кашля более 2-х недель и обоснованию необходимости ревакцинации детей школьного возраста бесклеточной коклюшной вакциной.

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 ее автор, Иозефович Ольга Витальевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 — инфекционные болезни.

Официальный оппонент,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
лаборатории медицинской бактериологии
ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера
телефон: +7(812) 498-09-39,
email: tsenevapasteur@yandex.ru

куз

Наталия Николаевна Курова

« 20 » 04 2020 г.

Подпись к.м.н. Н.Н. Куровой заверяю

Ученый секретарь института

« 20 » 04 2020 г.

Г.Ф. Трифонова



Название организации:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.

Телефон: (812) 233-20-92.

Сайт: <https://www.pasteurorg.ru>

e-mail: pasteur@pasteurorg.ru