

Проректор по научной работе и инновациям

Минздрава России.

д.м.н., профессор

М.Ю.Герасименко

2020 г.



ОТЗЫВ

ведущего учреждения - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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 выполненной работы

Коклюш остается одной из наиболее актуальных и сложных проблем детской инфекционной патологии. Несмотря на политику интенсивной массовой иммунопрофилактики коклюша у детей младшего возраста сохраняется достаточно высокий уровень заболеваемости с повсеместным распространением и ростом заболеваемости у взрослых и детей старшего возраста. Важное место в связи с этим в решении проблемы коклюша в последние годы занимают исследования, направленные на анализ причин эпидемиологического неблагополучия в России и оптимизацию иммунопрофилактики. Наиболее значимыми факторами, поддерживающими эпидемический процесс при коклюше, являются изменчивость коклюшного микроба, недостаточная эффективность вакцин в силу несоответствия по биологическим свойствам штаммов *B. pertussis* в составе вакцин и циркулирующих в природе, а также недостаточная напряженность поствакцинального иммунитета у детей старших возрастных групп (Селезнева Т.А., 2009 г., Зайцев Е.М., 2013 г., Попова О.П., 2014г.).

Официальные статистические данные в последние годы свидетельствуют об

увеличении доли этой группы детей среди заболевших. В связи с трудностью диагностики лёгких и атипичных форм инфекции у детей старшего возраста, с одной стороны, и отсутствием настороженности врачей по поводу возможности заболевания у ранее привитых, с другой с тем, что коклюш в этой группе выявляется не во всех случаях. Это обуславливает особую актуальность изучения различных аспектов коклюша у детей старшего возраста, ранее привитых против коклюша, но утративших поствакцинальную защиту, способствующему их активному вовлечению в эпидпроцесс. Неблагоприятным, доказанным многолетними наблюдениями фактом остаётся то, что именно дети старшего возраста в 80-90% случаев являются источником инфекции для детей раннего возраста, которые, как правило, переносят преимущественно тяжёлые, осложнённые формы болезни.

По мнению экспертов ВОЗ, одним из факторов снижения заболеваемости коклюшем является решение проблемы возрастной ревакцинации в странах, применяющих как бесклеточные, так и цельноклеточные вакцины. В отечественной и зарубежной литературе есть лишь единичные работы по обоснованию тактики совершенствования вакцинопрофилактики коклюша с проведением ревакцинации на основе сравнительной оценки длительности поствакцинального иммунитета в зависимости от применяемых вакцин, оценки их безопасности, иммуногенности (Алексеева И.А., 2015 г.), что, безусловно, обосновывает актуальность темы диссертационного исследования Иозефович О.В. и ее цель - изучение распространённости коклюша у ранее привитых детей, оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности коклюшных вакцин для изменения специфической профилактики коклюша — внедрения возрастных ревакцинаций. Научное решение этого вопроса имеет значение для усовершенствования тактики профилактики коклюша, что является актуальным для педиатрии и инфектологии.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором на основании анализа комплексного клинико-лабораторного обследования детей разного возраста показано, что в структуре больных с длительным кашлем, ранее полностью привитых против коклюша, инфекция развивается у 1/3 больных, т.е. имеет место гиподиагностика коклюша, несмотря на то что в 69.8% случаев заболевание протекает в средне-тяжёлой форме.

Впервые автором представлена корреляция частоты этих форм в зависимости от сроков, прошедших после первичного комплекса прививок.

Диссертантом проведён углублённый анализ особенностей течения поствакцинального периода в зависимости от использованных вакцин, установлены факторы риска развития осложнений.

Доказано, что после 3 -го и 4-го введения цельноклеточных вакцин достоверно чаще, по сравнению с бесклеточными, развиваются местные сильные реакции и миалгический синдром. Фактором риска развития сильных местных реакций являются аллергические проявления в анамнезе.

Показано, что в поствакцинальном периоде частота интеркуррентных заболеваний, в том числе с судорожным синдромом, у привитых цельноклеточными и бесклеточными вакцинами не различается. Фактором риска развития судорожного синдрома является не вакцинный препарат, а наличие в анамнезе судорог и перинатального поражения центральной нервной системы.

Диссертантом Иозефович О.В. убедительно доказано, что эффективность бесклеточных коклюшных вакцин (Пентаксим, Инфанрикс) и отечественной цельноклеточной коклюшной вакцины (АКДС) по числу лиц с незащитными титрами не различается как в течение первого года после ревакцинации, так и через 3 года после нее. Достоверно установлено, что у детей с патологией нервной системы утрата титров антител происходит быстрее и через 2 года после ревакцинации число лиц с незащитными титрами в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

В результате исследований выявлены преимущества бесклеточных коклюшных вакцин для возрастных ревакцинаций, так как они вызывают достоверно реже сильные местные реакции и миалгический синдром при введении.

На основании исследования автором доказана необходимость возрастных ревакцинаций против коклюша, поскольку через 3 года после первичного комплекса прививок происходит утрата специфических антител, и число лиц с незащитными титрами антител составляет 45,4% у привитых бесклеточными вакцинами и 50,0% - цельноклеточными вакцинами.

Большую ценность представляет разработка способа прогнозирования с помощью математико-статистических моделей сильных реакций и судорожного синдрома, сопровождающих интеркуррентные заболевания привитых.

Практическая ценность представленной работы и полученных результатов несомненна и обусловлена, прежде всего, использованием большого количества наблюдений в сочетании с комплексом современных

методов исследования, позволяющих обосновать важное научно-практическое значение диссертационной работы.

Значимость полученных соискателем результатов для развития инфектологии

Полученные автором результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о проблеме вакцинопрофилактики коклюша у детей. Одним из важных положений для педиатрии и инфектологии является доказательство развития заболевания коклюшем у привитых детей старшего возраста, которые являются основными источниками инфекции для детей раннего возраста. Результаты сравнительного анализа особенностей поствакцинального периода в зависимости от применяемых вакцин являются обоснованием дифференцированного подхода к вакцинопрофилактике с учетом преморбидного фона детей. Полученные данные свидетельствуют о безопасности как цельноклеточных, так и бесклеточных вакцин, но доказывают целесообразность применения бесклеточных вакцин для ревакцинации коклюша. Наиболее существенным результатом исследований является обоснование необходимости введения возрастных ревакцинаций.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Иозефович О.В., обусловлена адекватным дизайном исследования, использованием современных диагностических методов, высоким уровнем методов статистического и математического анализа, позволивших автору получить аргументированные данные, сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы, комплексным подходом к исследованию проблемы, успешным внедрением результатов исследования в учебный процесс, широким обсуждением результатов на Всероссийских научных конференциях.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы Иозефович О.В. обусловлена достаточным объемом выборки, тщательным формированием изучаемых групп согласно критериям включения, невключения и исключения.

Выбор методов лабораторных исследований, использованных в работе, связан, в первую очередь, с практической составляющей диссертации. В работе автором применялся комплекс современных методов верификации коклюша.

Диссертационная работа построена традиционно и содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы. Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами, 5 рисунками. Список литературы включает 141 источник (в т.ч. 115 зарубежных).

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с применением адекватных методов статистического анализа. Для статистической обработки полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики, выбор которых был обусловлен характером распределения изучаемых признаков: для количественных признаков - критерий Стьюдента для оценки значимости различий количественных признаков в группах; оценка связи качественных признаков проводилась по χ^2 Пирсона, коэффициента Спирмана (заболевания и реакции поствакцинального периода). Проверяемые критериями нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$. Для создания математико-статистических моделей использовался дискриминантный анализ.

В работе использованы методологические подходы доказательной медицины, выбранный дизайн соответствует поставленным целям и задачам. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и соответствуют полученным результатам. Выводы конкретны, вытекают из полученных результатов диссертации и соответствуют решению задач исследования.

По диссертационной работе опубликованы 5 научных работ, в том числе 3 - в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования внедрены в учебную программу послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, работу врачей кабинетов иммунопрофилактики г. Санкт-Петербурга. Создана медицинская технология «Тактика клиничко-лабораторной диагностики, терапии и профилактики коклюшной инфекции у детей»

Результаты диссертационной работы могут быть также рекомендованы для использования в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней

у детей, детских болезней, а также усовершенствования учебных программ повышения квалификации врачей общей практики.

В ходе проведения работы был выявлен предмет изобретения- способ прогнозирования поствакцинальных сильных местных реакций у детей при вакцинации коклюшными вакцинами, подана заявка на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Иозефович О.В. нет. Имеющиеся стилистические неточности не влияют на положительную оценку работы в целом.

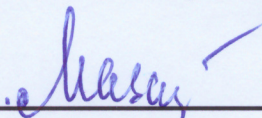
Заключение

Диссертационная работа Иозефович Ольги Витальевны на тему: «Коклюшная инфекция у ранее привитых, сравнительная эффективность и безопасность цельноклеточной и бесклеточной коклюшных вакцин» выполненная в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» под научным руководством , доктора медицинских наук, профессора С.М.Харит, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено новое решение актуальной для инфектологии задачи – оптимизации вакцинопрофилактики у детей, имеющей важное медико-экономическое и социальное значение, что полностью 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Иозефович О.В. обсужден и утвержден на научной конференции кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 3 от 15 апреля 2020 г.).

Мазанкова Людмила Николаевна
Доктор медицинских наук (14.01.08; 14.01.09)
профессор,
заслуженный врач РФ
зав. кафедрой детских инфекционных болезней
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Мазанковой Л.Н. удостоверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Л.М.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
Тел.+7(499)252-21-04, e-mail: rmaro@rmaro.ru