

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Харит Сусанны Михайловны на диссертационную работу Бокучава Екатерины Григорьевны на тему: «Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – «Педиатрия», 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы диссертации

Поводом для настоящей работы явилась наметившаяся в последние годы тенденция к увеличению числа необоснованных отводов от вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей, особенно страдающих хроническими аллергическими болезнями или имеющих в анамнезе острые аллергические реакции. Данное обстоятельство влечет за собой, по меньшей мере, два негативные последствия: во-первых, возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, опасность которых несоизмерима с частотой и тяжестью побочных реакций на прививки, а во-вторых, увеличивается вероятность обострения аллергической патологии на фоне интеркуррентной инфекции. Известно, что многие инфекционные заболевания (грипп, РСВ, коклюш, корь и др.) являются триггерами обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита.

Аллергические болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в различных регионах Российской Федерации, аллергией страдает до 15% детей населения. В период с 1980 г. до начала 1990-х гг. аллергические заболевания, наряду с другими хроническими заболеваниями рассматривались, как противопоказание к проведению вакцинации. В дальнейшем были проведены работы, продемонстрировавшие безопасность иммунизации таких детей вакцинами календаря прививок. В тоже время были получены данные о замедленном специфическом ответе и большем числе остающихся серонегативными в этой группе по сравнению со здоровыми детьми. Была предложена тактика иммунизации пациентов с аллергическими заболеваниями, предусматривающая одновременную активную терапию. Несмотря на это, до настоящего времени большое число таких детей не получают своевременной иммунизации из-за неправомерных медицинских отводов или отказов родителей. Особенно проблематичной является вакцинация против гриппа, в связи с двумя аспектами: наличием остаточного количества белка куриного яйца в составе вакцин на который возможна аллергия; и высказываемыми мнениями в неэффективности этих вакцин, под которой неправомерно понимают заболевания вирусными инфекциями в

поствакцинальном периоде. Все выше сказанное определяет актуальность исследования, направленного на получение современных доказательств безопасности, специфической эффективности вакцин против гриппа для детей с аллергическими заболеваниями, а также эффективности и безопасности одновременного применения иммуностропных препаратов, позволяющих предупреждать респираторные вирусные инфекции в поствакцинальном периоде и оказывающих, в ряде случаев, адъювантный эффект при вакцинации.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена поэтапно, исследование охватывает три эпидемических сезона: 2011/2012 гг.; 2012/2013 гг. и 2013/2014 гг. Объем клинического материала достаточный для получения обоснованных выводов: в стационарных условиях были обследованы 360 детей от 3 до 18 лет: 240 с аллергическими заболеваниями и 120- группа сравнения, в том числе вакцинированы против гриппа 270 (180 с аллергическими заболеваниями). За детьми проведено клиническое наблюдение 6 месяцев после вакцинации, с оценкой поствакцинального периода в ближайшую неделю, и далее для анализа течения аллергического заболевания и частоты развития острых инфекций. Течение аллергических заболеваний изучено согласно современным подходам с применением рекомендаций Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2011), Клинических рекомендаций для педиатров «Аллергология и иммунология», утвержденных Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Союзом педиатров России.

Лабораторные методы исследования включали определение у всех привитых уровня специфических антител к трем штаммам вируса гриппа в динамике 3-хкратно, и общего пула иммуноглобулинов А,М,Г,Е – двукратно всем, включенным в обследование. Для статистической обработки применен пакет программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0. Используются стандартные методы описательной и аналитической статистики: расчет средних величин, относительных величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов, критерия Стьюдента для независимых выборок, для зависимых выборок - однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$. Таким образом, объем проведенных исследований, используемые методы, в том числе статистического анализа определяют достоверность результатов, научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационная работа Екатерины Григорьевны построена по общепринятому плану и состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы,

собственные исследования и их обсуждение, заключения, выводов и практических рекомендации, а также указателя литературы, который содержит 79 отечественных и 36 зарубежных источника. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована и содержит 28 таблиц и 7 рисунка.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты работы Е. Г. Бокуचाва основные на положениях и выводах внедрены в отделение восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания; консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, используются в процессе работы педиатров, аллергологов-иммунологов, а также включены в учебно-методический процесс кафедр педиатрии и аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Полнота опубликованных в печати работ

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 8 печатных работах диссертанта, в том числе 4 статьях в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Е.Г. Бокучава обоснованы большим объемом клинических наблюдений, лабораторных обследований и применением современных статистических методов анализа. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полном объеме отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации применимы для широкого внедрения, и могут служить руководством в практической работе. Данные представленные в диссертации, полностью соответствует первичным материалам.

Характеристика научной новизны результатов диссертации

Е. Г. Бокучава в открытом сравнительном исследовании впервые доказала высокую и равную эффективность противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, подтвержденную достоверным (трехкратным) приростом титров антител к серотипам вируса гриппа у 85,6% привитых (как здоровых, так и детей с аллергическими болезнями). Автором установлена хорошая переносимость исследуемых отечественных и зарубежных иммунобиологических препаратов, подтверждаемая отсутствием обострений аллергических болезней и повышения уровня IgE в поствакцинальном периоде.

Доказана высокая иммунологическая эффективность отечественной зарубежной вакцин против гриппа у пациентов с аллергическими болезнями, так как уровень антител к

компонентам вакцин сохраняется длительное время (6 месяцев), а величина титров не имеет достоверных различий со здоровыми детьми.

Автором подтверждено, что вакцинация против гриппа разными вакцинами (с добавлением иммуномодулятора и без него) полностью защищает детей от гриппа и в 1,5 раза снижает заболеваемость острыми респираторными инфекциями.

Выявлен позитивный эффект вакцинации против гриппа на течение аллергических заболеваний: двукратное удлинение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита в течение следующего после проведенной вакцинации года, а также уменьшение частоты обострений болезни и амбулаторных посещений врача (в 2 раза), снижение объема медикаментозной терапии (в 1,5 раза), уменьшение числа эпизодов назначения антибиотиков (в 3,5 раза).

Впервые продемонстрировано, что повторная вакцинация против гриппа приводит к снижению частоты острых респираторных инфекций на 50% по сравнению с теми, кто привит впервые.

Подтверждена низкая приверженность вакцинации в семьях детей с аллергией: пациенты с аллергическими болезнями и члены их семей в 1,5 раза реже вакцинируются против гриппа в сравнении со здоровыми детьми и их семьями.

Значение полученных результатов для теории и практики

Научная значимость диссертации состоит в том что установлена как специфическая (адекватное антителообразование), так и неспецифическая эффективность вакцинации против гриппа, в том числе с применением иммуноадьювантов, в отношении острых респираторных инфекций, которые, как и грипп, являются причиной обострений аллергических болезней. Важным результатом является положение о существенно более эффективности повторной вакцинации от гриппа детей с аллергией. Выявленный низкий уровень приверженности вакцинации против гриппа детей, страдающих аллергическими заболеваниями, и членов их семей, указывает на необходимость проведения дополнительной информационной и разъяснительной работы среди населения с включением полученных результатов о снижении обострений аллергических заболеваний в поствакцинальном периоде, особенно при повторной прививке.

Заключение

Таким образом, диссертация Бочуава Екатерины Григорьевны «Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по иммунопрофилактике детей с

аллергическими болезнями, что имеет важное значение для педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Бокучава Екатерина Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – «Педиатрия», 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология».

Официальный оппонент:

Д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний
Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

 С.М. Харит

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9 тел. 234-60-04, факс 234-96-91 E-mail: niidi@mail.ru

Подпись заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»:

Кандидат медицинских наук, доцент



В.М. Волжанин

28 декабря 2015г.



ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Костинова Михаила Петровича на диссертационную работу Бокучава Екатерины Григорьевны на тему: «Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – «Педиатрия», 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что возбудители различных инфекционных заболеваний выступают триггерами аллергических заболеваний, приводя не только к обострениям, но и их дебюту. Поэтому, одним из приоритетных направлений в профилактике и реабилитации больных с аллергическими заболеваниями, является иммунопрофилактика и вакциноterapia. Тем не менее, тенденция необоснованных отводов от вакцинации и недостаточное применение иммуномодуляторов как в процессе лечения, так и в реабилитации у детей с аллергической патологией сохраняется и в настоящее время. В результате возрастает риск повторного возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, опасность которых несоизмеримо больше частоты и тяжести возможных нежелательных явлений и осложнений, связанных с введением вакцин. В итоге дети с аллергически изменённой реактивностью оказываются незащищенными от инфекций, которые протекают у них особенно тяжело и нередко сопровождаются осложнениями. Это обуславливает повышенный риск летального исхода при управляемых на сегодняшний день инфекционных заболеваниях (Семенов Б.Ф., 2003).

В структуре общей заболеваемости детей острые респираторные инфекции (ОРИ) составляют 50%-60% (Таточенко В.К., 2001). В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и другими ОРИ лиц младше 18 лет. Их вызывает около 300 различных возбудителей вирусной или

бактериальной этиологии, однако наиболее опасной является, безусловно, гриппозная инфекция. Противоэпидемические мероприятия не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа, поэтому одним из наиболее эффективных профилактических средств является иммунопрофилактика. К тому же показано, что после формирования популяционного иммунитета к вирусу гриппа снижается заболеваемость и другими респираторными инфекциями.

Несмотря на то, что в основе многих болезней верхних дыхательных путей, как правило, лежит вирусная инфекция, они часто осложняются развитием бактериальной супер- или микст инфекции. Это послужило основанием для разработки и использования иммуномодуляторов бактериального происхождения, как системного (Бронхомунал, Рибомунил) так и местного действия (ИРС-19, Имудон), целью применения которых является стимуляция факторов врождённого и адаптивного иммунитета.

Недостаток обобщённого опыта как в лечении, так и в подходах к проведению профилактических прививок при различных нарушениях состояния здоровья ставит врача в затруднительное положение при выборе тактики вакцинации этих пациентов (Ада Г., Рамсей А., 2002). При этом необходимо учитывать, что в основе тактики вакцинации детей с аллергическими заболеваниями лежит индивидуальный подход к каждому ребёнку (Костин М.П., 2002). Для профилактики вирусного гриппа применяются различные вакцинные препараты, но в последние десятилетия внедряется новое поколение вакцин, в технологии производства которых применяются адъюванты с целью усиления и увеличения длительности сохранения иммунного ответа. Несмотря на опыт широкого применения таких вакцин в мире, в том числе в Российской Федерации, изучение эффективности и безопасности адъювантных вакцин против вирусного гриппа у пациентов, страдающих различными заболеваниями, недостаточно изучена. В связи с этим, выбор темы диссертационной работы по обоснованию проведения специфической и неспецифической профилактики респираторных инфекций и вирусного гриппа с применением различных

современных вакцин у детей с аллергическими заболеваниями, является актуальным.

Оценка содержания диссертации

Работа написана по общепринятому плану. Диссертация изложена на 118 листах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, одну главу результатов собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 115 источников (79 отечественных и 36 зарубежных). Работа иллюстрирована 28 таблицами, 7 рисунками.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулирована цель и логично вытекающие из нее задачи исследования. В главе «Материалы и методы исследования» представлена общая характеристика изучаемых групп и принципы исследования. В последующих главах изложены собственные исследования и их результаты, сделано убедительное заключение, обоснованные выводы и даны практические рекомендации.

Работа выполнена поэтапно, исследование охватывает три эпидемических сезона: 2011/2012 гг.; 2012/2013 гг. и 2013/2014 гг., на достаточном клиническом материале: в стационарных условиях было обследовано и вакцинировано 335 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет. Срок наблюдения детей составил 1 год. Число обследованных детей достаточно для того, чтобы сделать аргументированные выводы.

Достоверность полученных результатов

Следует отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Анализ полученных данных проведен корректно с использованием адекватных статистических методов, использованных при выполнении научных исследований, как в области педиатрии, так и клинической иммунологии, аллергологии. Современная статистическая обработка материала, глубокий анализ полученных данных позволил автору решить поставленные задачи. Сделанные диссертантом выводы полностью соответствуют поставленным перед данным исследованием целям и задачам, компактно и чётко отражают смысл

проведенной работы и полученных результатов. Практические рекомендации сформулированы автором на основе полученных данных и важны для клинической практики врачей различных медицинских специальностей (педиатров, аллергологов-иммунологов, семейных врачей и других узких специалистов) и требуют широкого внедрения. Рекомендации автора, используются в клинической работе консультативно-диагностического центра НИИ Педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, а также включены в учебно-методический процесс кафедр педиатрии и аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научная новизна работы

Впервые в открытом сравнительном исследовании доказана клиническая и иммунологическая эффективность субъединичных вакцин отечественного и зарубежного производства против вирусного гриппа при равном эффекте адьювантных и безадьювантных препаратов, подтвержденная достоверным (трехкратным) приростом титров антител к серотипам вируса гриппа у 85,6% привитых (как с аллергическими заболеваниями, так и здоровых) и отсутствием нежелательных явлений в поствакцинальном периоде.

Также не выявлена сенсibilизация к исследуемым отечественному и зарубежному иммунобиологическим препаратам, подтверждаемая отсутствием обострений аллергических болезней на фоне вакцинации и повышения уровня IgE.

Впервые выявлено, что при иммунизации субъединичными вакцинами высокий уровень антител к компонентам вакцин сохраняется длительное (6 месяцев) время, при этом достоверных различий в значениях специфических антител у пациентов с аллергическими болезнями и здоровых детей не отмечено.

Подтверждено, что вакцинация против гриппа так же, как и её сочетание с применением иммуномодулятора полностью защищает детей от гриппа и в 1,5

раза снижает заболеваемость острыми респираторными инфекциями. Показано двукратное увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита в течение следующего после проведенной вакцинации года, а также уменьшение частоты обострений болезни и амбулаторных посещений врача в 2 раза, снижение в 1,5 раза объема медикаментозной терапии, уменьшение в 3,5 раза числа эпизодов назначения антибиотиков.

Впервые показано, что повторная вакцинация приводит к более существенному снижению частоты ОРВИ (на 50%) по сравнению с теми, кто привит впервые.

Впервые подтверждена более низкая приверженность вакцинации в семьях детей с аллергией: пациенты с аллергическими болезнями и члены их семей в 1,5 раза реже вакцинируются против гриппа в сравнении со здоровыми детьми.

Значение полученных результатов для теории и практики

Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что для детей с аллергическими болезнями (атопический дерматит, бронхиальная астма) вакцинация против вирусного гриппа с использованием субъединичных вакцин безопасна и эффективна. Однако, предпочтительным для специфической и неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ является использование отечественной иммуноадьювантной вакцины, в которой уменьшено количество вакцинных антигенов. Важно, что вакцина способна активизировать продукцию ряда противовоспалительных цитокинов, необходимых для повышения антиинфекционной резистентности ко многим вирусным и бактериальным антигенам за счёт иммуномодулятора, входящего в состав вакцины.

При этом доказано, что монотерапия иммуномодуляторами является менее эффективной, чем комбинация с вакцинацией. Подтверждено, что для увеличения эффективности профилактических мер в отношении ОРВИ и развивающихся на их фоне аллергических заболеваний целесообразной является повторная (ежегодная) вакцинация от гриппа детей с аллергией и членов их семей. Показанный в работе низкий уровень приверженности вакцинации детей и членов их семей, особенно для пациентов, страдающих аллергическими

заболеваниями, диктует необходимость проведения дополнительной информационной и разъяснительной работы среди населения.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Основные положения диссертационной работы представлены в 8 научных публикациях (в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК), были доложены на многочисленных научных конференциях и конгрессах.

Несмотря на то, что настоящее исследование выполнено на высоком методическом уровне и представляет большую теоретическую и практическую ценность, имеются некоторые стилистические ошибки и неточности. Так, например, использованная в работе зарубежная субъединичная вакцина против гриппа не является полимерной; общие поствакцинальные реакции в новой номенклатуре называются системными; ошибочно указана групповая принадлежность полимер-субъединичного иммуномодулятора (стр. 55 и 65). Однако эти недочёты в целом не влияют на значимость полученных результатов и ценность выполняемой работы.

В порядке дискуссии к автору имеются вопросы:

1. Имеются ли различия в продукции антител к различным штаммам вируса гриппа у пациентов с различной тяжестью течения бронхиальной астмы?
2. Влияет ли терапия антигистаминными препаратами у детей с атопическим дерматитом на синтез специфических антител?
3. Был ли проведён отдельный анализ иммунного ответа на введение вакцины против гриппа у исходно серонегативных и серопозитивных детей?

Заключение

Таким образом, диссертация Бокучава Екатерины Григорьевны «Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной

задачи об иммунопрофилактике респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями с использованием современных отечественных вакцин, что имеет важное значение для педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам, на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Бокучава Екатерина Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – «Педиатрия», 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией
вакцинопрофилактики и иммунотерапии
аллергических заболеваний ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»



М.П. Костинов

Подпись руки профессора М.П. Костинова заверяю.
ученый секретарь ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», к.б.н.



Н.И. Андропова

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а
тел.: +7(495)917-49-00 E-mail: mech.inst@mail.ru

«11» января 2016 г.