ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Костинова М.П. на диссертационную работу Коновалова Ивана Вячеславовича «Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия»

Актуальность темы диссертации

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что возбудители различных инфекционных заболеваний выступают триггерами, обостряющими хронические соматические заболевания. Одним из приоритетных направлений в профилактике и реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями является иммунопрофилактика и вакцинотерапия.

Тем не менее, сохраняющаяся тенденция необоснованных отводов от вакцинации детей с нарушенным состоянием здоровья ставит их под угрозу, а также значительно снижает общий охват вакцинацией детского населения. Таким образом, возрастает риск эпидемических подъемов заболеваемости инфекциями, передающимися преимущественно воздушно-капельным путем, таких как коклюш, грипп, корь, эпидемический паротит, что и наблюдается в последние годы на территории России и других стран. В то же время, риск развития осложнений инфекционных заболеваний у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья достоверно выше, чем у практически здоровых, что обусловливает неблагоприятный прогноз и повышает риск летальных исходов. В свою очередь, интеркуррентные инфекционные заболевания значительно отягощают течение самого хронического заболевания, нередко приводя к декомпенсации и обострению.

Большой опыт вакцинации детей с нарушенным состоянием здоровья, накопленный как отечественными, так и зарубежными исследователями, показывает, что частота и выраженность возможных необычных явлений в поствакцинальном периоде несоизмеримо ниже встречаемости осложнений

самих инфекционных заболеваний у лиц групп риска. Однако, зачастую, рецидивирующее течение и длительность хронического процесса не позволяют врачу провести вакцинацию в полном объеме в декретированные сроки, в результате нередки случаи, когда ребенок остается не вакцинированным против гриппа из-за насыщенности календаря прививок. В таких случаях тактика сочетанной иммунизации является необходимым и единственным способом защиты ребенка. В связи с вышеизложенным, тема диссертационного исследования Коновалова И.В. по обоснованию безопасности и эффективности сочетанной вакцинации детей с нарушенным состоянием здоровья является актуальной.

Оценка содержания диссертации

Работа написана по общепринятому плану. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 141 источник (66 отечественных, 75 зарубежных), иллюстрирована 30 таблицами и 8 рисунками. Во введении обоснована актуальность, сформулирована цель и логично определены вытекающие из нее задачи исследования. В главе «Материалы и методы исследований» представлена общая характеристика изучаемых групп и принципы исследования. В последующих главах изложены собственные исследования и их результаты, сделано убедительное заключение, обоснованы выводы и даны практические рекомендации. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала: обследовано и вакцинировано 280 детей в возрасте 6 мес. – 16 лет, в том числе 181 ребенок с различной соматической патологией, с последующим наблюдением и обследованием в течение 4 недель после вакцинации, что достаточно для того, чтобы сделать аргументированные выводы.

Достоверность полученных результатов

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Анализ полученных данных проведен корректно, с

использованием адекватных статистических методов. Глубокий анализ полученных данных и их современная статистическая обработка позволили автору решить поставленные задачи. Сделанные диссертантом выводы полностью соответствуют поставленным перед исследованием цели и задачам, четко отражают смысл проведенной работы и ее результатов. Практические рекомендации сформулированы на основе полученных данных, крайне актуальны для врачей различных специальностей и требуют широкого внедрения. Рекомендации, данные автором, уже применяются в амбулаторной работе Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ и ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, а также включены в план учебно-методического процесса кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научная новизна работы

Автором установлено, что при сочетанном введении комбинированных вакцин частота реакций у детей с хроническими соматическими заболеваниями практически не отличается от таковой у здоровых детей. При этом поствакцинальные реакции регистрируются слабой и средней тяжести течения в 2,7% - 15,8% случаев.

Доказано, что специфический иммунный ответ на вакцинацию не различается при любых сочетаниях комбинированных вакцин, в том числе у детей с хроническими соматическими заболеваниями, а доля лиц с защитными титрами антител (АТ) составляет 79% - 100% при вакцинации против гриппа, 50% - 96% - против кори и паротита и 100% - против дифтерии и столбняка.

Значение полученных результатов для теории и практики

Результаты исследования демонстрируют высокую степень безопасности вакцин национального календаря при их сочетанном применении, в том числе у детей с хроническими заболеваниями. Ни у одного из детей не отмечено обострения основного заболевания в

поствакцинальный период. Частота поствакцинальных реакций невысока и сравнима как при моновакцинации, так и при сочетанной иммунизации.

Вакцинация против гриппа сопровождается высокими показателями у детей уровня серопротекции и сероконверсии, удовлетворяя требованиям ВОЗ для противогриппозных вакцин.

В исследовании зафиксировано отсутствие отрицательного взаимовлияния вакцинных антигенов при сочетанной иммунизации, высокие уровни титров специфических антител отмечались как при моно-, так и при сочетанной вакцинации, что позволяет широко использовать одновременное назначение нескольких вакцин, в том числе у детей с хроническими заболеваниями. Такой метод иммунизации позволит более полно охватить детей из групп риска в оптимальные сроки, согласно национальному календарю прививок.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Основные положения диссертационной работы представлены в 5 научных публикациях (в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК), были доложены на конгрессах и конференциях, сборник научных публикаций по теме работы был отмечен в качестве лучшей научно-исследовательской работы РНИМУ им. Н.И. Пирогова 2014 года.

В порядке дискуссии к автору имеются следующие вопросы:

1. В Вашей работе для профилактики гриппа использована иммуно-адьювантная вакцина. Чем Вы можете объяснить выбор вакцинного препарата? Проводили ли Вы сами или располагаете литературными данными по сравнению эффективности и безопасности применения такого вида вакцины и других инактивированных безадьювантных вакцин против гриппа у детей с хронической патологией.
2. Вы проводили сочетанную ревакцинацию дивакциной против кори-эпидпаротита с вакциной против гриппа подросткам 14-16 лет. Какой по счету была эта ревакцинация? Дайте комментарии по ее эффективности.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Коновалова Ивана Вячеславовича «Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. В ней представлено решение актуальной научной задачи для педиатрии – профилактика управляемых инфекций у детей с хроническими заболеваниями путем сочетанного введения вакцин, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Обоснованность основных положений диссертации, их новизна, научная и практическая значимость позволяют считать ее полностью соответствующей требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Коновалов И.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий лабораторией
вакцинопрофилактики и иммунотерапии
аллергических заболеваний ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» М.П. Костинов

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

Личную подпись М.П. Костинова заверяю
ученый секретарь института, к.б.н. Н.И. Андронова

«2» ноября 2016 г.

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора **Заплатникова Андрея Леонидовича** на диссертационную работу Коновалова Ивана Вячеславовича «Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «педиатрия».

Актуальность темы диссертации

Высокая эффективность и безопасность вакцинации, подтвержденные многочисленными исследованиями и накопленным опытом практического использования, позволяют рассматривать активную специфическую иммунизацию в качестве стратегического направления в профилактике инфекционных заболеваний. При этом особо следует подчеркнуть, что в последние десятилетия, помимо традиционных вакцин (БЦЖ, АКДС, полиовакцина, коревая, краснушная и др.), появились бесклеточные вакцины против коклюша, конъюгированные вакцины против пневмококковой, менингококковой и ХИБ-инфекции, сплит- и субъединичные вакцины против гриппа и др. Однако, несмотря на расширение арсенала вакцинных препаратов, включение их в Национальный календарь прививок, что определяет широкую доступность для населения, в России, как и в других странах, периодически регистрируются эпидемические вспышки таких вакцино-управляемых инфекций, как корь, краснуха, коклюш, грипп и др.

Среди основных причин высокой заболеваемости вакцино-управляемыми инфекциями особое место занимает низкий охват прививками. При этом установлено, что наименьший уровень привитости отмечен среди детей с различными заболеваниями и патологическими состояниями. В то же время показано, что именно дети с нарушенным состоянием здоровья являются наиболее уязвимым контингентом, т.к. у них имеется наиболее высокий риск развития тяжелых/осложненных форм

инфекционных заболеваний. При этом несмотря на убедительные данные, свидетельствующие о том, что иммунизация детей с различными нарушениями здоровья безопасна и не вызывает обострения основного заболевания., среди родителей и некоторых медицинских работников, по-прежнему, распространены ошибочные представления о потенциальной опасности вакцинации. Кроме этого, расширение Национального календаря прививок и уплотнения графика вакцинации определяет необходимость все шире использовать комбинированные вакцины и их сочетанное применение. Последнее нередко, особенно у детей с нарушенным состоянием здоровья, становится причиной некорректных предположений о низкой иммунологической эффективности и повышенной опасности вакцинации. Все это приводит к отказу от прививок. При этом установлено, что наиболее часто отказ от вакцинации не имеет объективных оснований и связан с избыточной перестраховкой и необоснованным опасением возможных реакций и осложнений. В связи с вышеизложенным, изучение безопасности и эффективности сочетанного введения комбинированных вакцин у детей с нарушенным состоянием здоровья, что является темой диссертации Коновалова И.В., следует признать актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Основные положения, выводы, а также практические рекомендации, сформулированные в диссертации Коновалова И.В., основаны на достоверных результатах комплексного подхода к решению вопроса о возможности и необходимости сочетанного введения комбинированных вакцин у детей с нарушенным состоянием здоровья для безопасной и эффективной иммунизации в декретируемые сроки в рамках календаря профилактических прививок.

Для решения поставленных задач И.В.Коновалов использовал современные методы исследования и статистической обработки полученных

результатов. Полученные данные, сопоставимы с результатами современных исследований зарубежных авторов, и свидетельствуют о безопасности и иммунологической эффективности сочетанного введения комбинированных вакцин у детей с нарушенным состоянием здоровья.

Практическое использование научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается справками о внедрении в работу консультативно-диагностического отделения Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г.Москвы, консультативно-диагностической поликлиники при детской городской клинической больнице №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г.Москвы и центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС» г.Москвы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации подтверждаются также широким обсуждением результатов диссертационной работы на всероссийских (XI Конгресс детских инфекционистов (Москва, 2012 г.), XII Конгресс детских инфекционистов Москва, (2013 г.) и региональных научных конференциях (заседание секции детских инфекционистов Московского общества детских врачей (Москва, 2013 г.)

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, благодаря которому был разработан оригинальный дизайн исследования и проведен тщательный анализ полученных данных и их статистическая обработка, что позволяет утверждать об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основные положения диссертации опубликованы в 5 печатных работах, в том числе 3 из них - в рецензируемых научных изданиях из перечня, рекомендуемых ВАК РФ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе И.В.Коновалова четко определена цель, для реализации которой были сформулированы конкретные задачи исследования. Для решения поставленных задач соискателем было проведено открытое изучение безопасности и иммунологической эффективности сочетанного введения комбинированных вакцин у 280 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет, из них - 181 ребенок с нарушенным состоянием здоровья (основная группа) и 99 практически здоровых детей (группа контроля).

В основной группе вакцину АКДС получили 29 детей, вакцину против гриппа — 42 ребенка. Среди детей, вакцинированных несколькими препаратами, 40 детей получили АКДС + гриппозная вакцина, 19 — АДС-М + гриппозная вакцина, 51 — паротитно-коревая вакцина + гриппозная вакцина.

В группе контроля 25 детей получили вакцину АКДС, 20 — вакцину против гриппа. Среди детей, получивших сочетанную вакцинацию одновременно в разные участки тела, 14 детей были иммунизированы вакциной АКДС + гриппозной вакциной, 20 - АДС-М + гриппозной вакциной, 20 — коревой-паротитной-краснушной вакциной + гриппозной вакциной.

Непосредственно перед прививкой и через 4 недели после законченной вакцинации проводился забор венозной крови для серологических исследований, позволяющих оценить иммунологическую эффективность вакцинации.

После вакцинации проводился первичный учет всех необычных неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с последующей расшифровкой их возможной связи с иммунизацией. При этом оценка клинических проявлений реакций на введение инактивированных вакцин проводилась в течение первых 3 дней после прививки. При иммунизации

живыми вакцинами (коревая-паротитная-краснушная вакцина, паротитно-коревая вакцина) проводился также контроль за состоянием здоровья на 5-6 и 10-14 дни поствакцинального периода.

В результате исследования получены обоснованные, составляющие научную новизну данные:

- вакцинация детей с нарушением в состоянии здоровья с использованием комбинированных вакцин характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью;
- сочетанное введение комбинированных вакцин безопасно, как у практически здоровых детей, так и у детей с нарушением в состоянии здоровья;
- частота вакцинальных реакций у детей с хроническими заболеваниями не отличается от таковой у здоровых детей, в том числе и при сочетанном введении комбинированных вакцин. Поствакцинальные осложнения и выраженные реакции при этом отсутствуют, а реакции слабой и средней силы наблюдаются в 2,7% - 15,8% случаев;
- специфический иммунный ответ на вакцинацию не различается при любых сочетаниях комбинированных вакцин, в том числе у детей с хроническими заболеваниями. При этом удельный вес детей с защитными титрами антител составляет 79-100% при вакцинации против гриппа, 50-96% - против кори и паротита и 100% - против дифтерии и столбняка.

Основные положения и выводы диссертационной работы развивают и дополняют теоретические положения отечественных (Таточенко В.К., 2010; Костинов М.П., 2012; Харит С.М., 2013) и зарубежных ученых (Pandolfi R., 2012), свидетельствующих о безопасности и иммунологической эффективности сочетанного введения комбинированных вакцин у детей с нарушенным состоянием здоровья.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация написана по традиционному плану и изложена на 110 страницах машинописного текста. Работа включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы собственных результатов исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. В работу включено 30 таблиц, 8 рисунков. Список литературы включает 66 отечественных и 75 зарубежных источников.

В ходе выполнения диссертационной работы под наблюдением автора было 280 детей, из них в основную группу был включен 181 пациент с нарушенным состоянием здоровья (в возрасте от 6 мес до 4 лет - 98 детей, в возрасте 14-16 лет - 83 подростка). Контрольную группу составили 99 практически здоровых детей и подростков (в возрасте от 6 мес до 4 лет - 86 детей, в возрасте 14-16 лет - 13 подростков).

При этом помимо общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов, были использованы специальные методики, позволяющие определять:

напряженность специфического иммунного ответа против гриппа (на основании результатов постановки реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по стандартной методике с использованием диагностических антигенов вируса гриппа, аналогичным штаммам A/H1N1, A/H3N2, B, входящим в состав вакцин);

уровень серопротекции против гриппа среди привитых (на основании определения доли лиц с защитным титром антител к гемагглютининам вируса гриппа через 4 недели после вакцинации - по результатам РТГА с использованием диагностических антигенов вируса гриппа, аналогичным штаммам A/H1N1, A/H3N2, B, входящим в состав вакцин);

уровень сероконверсии (на основании определения доли лиц с 4-кратным приростом титра антител к гемагглютининам вируса гриппа через 4

недели после законченной вакцинации - по результатам постановки РТГА до и через месяц после прививки);

- уровень специфических антител к коревому антигену (на основании результатов иммуно-ферменного анализа (ИФА) с использованием тест систем "Корь-скрин" производства ЗАО Биотехнологическая компания "Биосервис", Россия);

- уровень специфических антител к паротитному антигену (на основании результатов ИФА с использованием тест систем "Паротит-скрин" производства ЗАО Биотехнологическая компания "Биосервис", Россия);

- уровень специфических антител к краснушному антигену (на основании результатов ИФА с использованием тест систем "Краснуха-скрин" производства ЗАО Биотехнологическая компания "Биосервис", Россия);

- уровень антител к дифтерийному анатоксину (на основании результатов постановки реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием дифтерийного антигенного эритроцитарного диагностикума производства АООТ "Биомед" им. И.И.Мечникова, Россия);

- уровень антител к столбнячному анатоксину (на основании результатов постановки РПГА с использованием столбнячного антигенного эритроцитарного диагностикума производства АООТ "Биомед" им. И.И.Мечникова, Россия).

Статистический анализ результатов был проведен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и среднего стандартного отклонения (δ). Достоверность различий между нормально распределенными переменными оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий непараметрических данных использовался точный метод Фишера и критерий χ-квадрат. Разность результатов считалась статистически значимой при $p<0,05$. Для статистического анализа полученных результатов использовался он-лайн-портал http://www.mathportal.org/calculators/statistics-calculator/

Достаточный объем первичного материала, использованные автором современные клинические, лабораторные и статистические методики, позволили решить поставленные задачи и обеспечили достоверность результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, органично вытекают из представленного материала, имеют несомненную новизну и практическую ценность.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Замечаний по оформлению диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате.

Принципиальных замечаний нет.

В процессе рецензирования диссертации возникло несколько вопросов к соискателю, которые в плане дискуссии предлагаются к обсуждению:

1. Выявлена ли корреляция между определенными нозологическими формами хронических заболеваний у детей и степенью выраженности у них поствакцинальных реакций?

2. Отмечены ли особенности поствакцинального периода, в том числе и при сочетанном применении комбинированных вакцин, у пациентов с детским церебральным параличом, в сравнении с практически здоровыми детьми?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Коновалова Ивана Вячеславовича «Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья» является законченной научно-квалификационной работой и содержит в себе решение актуальной научной задачи – проведение вакцинопрофилактики, в том числе против гриппа, детям с нарушениями в состоянии здоровья, путем сочетания вакцинных препаратов, что имеет важное значение для педиатрии.

Работа выполнена на достаточном методическом уровне, основные положения ее обоснованы, обладают новизной и высокой научно-практической значимостью. Она полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «педиатрия».

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры педиатрии
ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России А.Л. Заплатников

125993, г. Москва
ул. Баррикадная, д.2/1 стр. 1
8(499)255-21-04
e-mail: rmapo@rmapo.ru

Личную подпись д.м.н., проф. А.Л. Заплатникова удостоверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,
профессор Л.М. Савченко

27 октября 2016г