«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России
академик РАН, профессор
_____Ю.В. Лобзин
«28» октября 2016г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» о научно-практической ценности диссертации Коновалова Ивана Вячеславовича на тему: «Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - «педиатрия».

Актуальность темы диссертационного исследования

Основанием для проведения настоящего исследования явилось продолжающееся настороженное и, зачастую, негативное отношение к вакцинации детей с хронической патологией. Данное обстоятельство приводит к увеличению частоты необоснованных медицинских отводов от прививки. В то же время, именно дети с хроническими заболеваниями бронхо-легочной системы, почек, центральной нервной системы, аллергопатологией чаще развивают тяжелые формы коклюша, кори, гриппа и других вакциноуправляемых инфекций, на фоне которых, зачастую, значительно отягощается их текущее состояние (бронхиальная астма, гидроцефалия, кардиомиопатия), вплоть до летальных исходов.

Снижение охвата вакцинацией этих детей приводит к увеличению заболеваемости также и среди лиц, имеющих временные и постоянные обоснованные отводы по медицинским показаниям (интеркуррентные заболевания, декомпенсация хронического состояния, возрастные ограничения, иммунодефицитные состояния при вакцинации живыми вакцинами, анафилактическая реакция на компоненты вакцин).

В последние годы в России, как и во всем мире, отмечались эпидемические подъемы заболеваемости корью, коклюшем, сохраняется ежегодный высокий уровень заболеваемости гриппом.

Принимая во внимание вышеизложенное, вопросы реализации календаря профилактических прививок у детей с хроническими заболеваниями сохраняют свою приоритетность для здравоохранения, а изучение безопасности и эффективности

сочетанной вакцинации детей с нарушенным состоянием здоровья – актуальной научной задачей, решению которой посвящено настоящее исследование.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа И.В. Коновалова выполнена по основному плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО РНИМУ Минздрава России и соответствует основным направлениям Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями» (2007-2012), предусматривающей совершенствование методов профилактики инфекций, проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий с целью снижения заболеваемости инфекциями, а также Указа Президента РФ от 1.06.2012г. №761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы».

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем проводимого исследования достаточный для получения обоснованных выводов. Было обследовано 280 детей в возрасте 6 мес. – 16 лет, из них у 181 отмечались отклонения в состоянии здоровья. В соответствии с национальным календарем профилактических прививок дети были вакцинированы по возрасту против коклюша, дифтерии, столбняка, паротита, кори и гриппа, после чего проводился мониторинг поствакцинальных реакций в соответствии с Методическими указаниями Минздрава РФ (МУ 3.3.1.1123-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика).

Лабораторная диагностика включала в себя определение титров антител к трем штаммам гриппа, дифтерийному и столбнячному анатоксинам, к вирусам паротита и кори до и через 30 дней после проведенной вакцинации. Оценивались параметры серопротекции и сероконверсии, в том числе для определения эффективности вакцинации против гриппа в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Статистический анализ результатов 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 считали статистически значимой при $p<0,05$.Таким образом, объем проводимого исследования, использованные актуальные клинико-лабораторные методы, параметры

статистической обработки позволяют определить достоверность результатов, основных научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационная работа Ивана Вячеславовича построена по общепринятому плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, глав собственных исследований, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также указателя литературы, содержащего 141 источник, из них 75 на иностранных языках. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами, 8 рисунками.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты диссертационного исследования Коновалова И.В. внедрены в практику работы консультативно-диагностического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, консультативно-диагностической поликлиники при детской городской клинической больнице №9 им. Г.Н. Сперанского, центра вакцинопрофилактики «ДИАВАКС», а также в учебно-методический процесс кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО РНИМУ Минздрава России.

Полнота изложения материала в опубликованных в печати работ

Основные положения диссертационного исследования опубликованы в 5 печатных изданиях, в том числе 3 – из перечня рецензируемых ВАК.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Коновалова И.В. обоснованы достаточным объемом клинических наблюдений, использованных результатов лабораторного обследования, и современными методами статистической обработки полученных данных. Выводы логически вытекают из приведенных материалов и в полной мере соответствуют поставленным задачам. Сформулированные автором практические рекомендации могут быть широко использованы в клинической практике, в том числе на уровне первичного звена здравоохранения.

Характеристика научной новизны результатов диссертации

В открытом сравнительном исследовании, проведенном И.В. Коноваловым, продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения комбинированных вакцин, применяемых сочетанно, в том числе у детей с хроническими заболеваниями. Как в группе здоровых детей, так и среди детей с отклонениями в состоянии здоровья, не было выявлено тяжелых реакций или осложнений. Как при моновакцинации, так и при сочетании вакцин национального календаря, частота реакций

слабой и средней силы не превышала 21%. Ни в одном случае вакцинация не привела к обострению основного заболевания.

Доказана высокая иммунологическая эффективность используемых вакцинных препаратов, в том числе при их сочетанном введении. Так, у детей в возрасте 6 месяцев – 4 лет с нарушенным состоянием здоровья при сочетанной вакцинации АКДС+грипп противогриппозная серопротекция достигалась в 80,6%–94,4% случаев. У подростков 14–16 лет с хроническими заболеваниями при сочетанной вакцинации АДС-М+грипп противогриппозная серопротекция была выявлена у 94,7%–100%. Противодифтерийные и противостолбнячные антитела вырабатывались у детей в обеих возрастных группах в 100% случаев.

При сочетании вакцин против паротита, кори и гриппа у детей 1-2 лет с хроническими заболеваниями серопротекция ко всем трем штаммам гриппа зарегистрирована у 79%-93%, в возрасте 14-16 лет – у 96%-100%. При этом защитные титры антител против кори и паротита у детей 1-2 лет отмечались в 50%-64%, а у подростков – в 71%-96% случаев.

Значение полученных результатов для развития отрасли

Научная значимость диссертации заключается в обосновании эффективности и безопасности вакцин национального календаря у детей с хроническими заболеваниями, в том числе при их одновременном введении.

Использованные отечественные иммуноадъювантные вакцины против гриппа показали высокий профиль безопасности и иммуногенность, соответствующую требованиям ВОЗ к противогриппозным вакцинам.

Следует также отметить, что невысокий процент детей, сформировавших антитела против кори и паротита после первой вакцинации, подтверждает необходимость повторного введения паротитно-коревой вакцины, вне зависимости от возраста.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

На основании полученных результатов исследования подтверждена целесообразность сочетанного введения вакцины против гриппа с другими вакцинами национального календаря, а также необоснованность раздельного назначения вакцин и отводов от вакцинации пациентов с хроническими заболеваниями, необходимость широкого применения вакцинации у детей групп риска, в том числе путем сочетания вакцин.

К автору диссертационной работы имеются следующие вопросы в порядке дискуссии:

1. Чем Вы объясняете низкий уровень числа детей с защитными титрами к кори и паротиту в группе 1-2 лет? А также недостаточный уровень детей с защитными титрами после ревакцинации в возрасте 14 лет (71%)? В соответствии с инструкцией к препаратам защитные титры должны иметь не менее 95% привитых.
2. Достаточны ли условно защитные титры для предупреждения кори?

Заключение

В целом, диссертация Коновалова Ивана Вячеславовича на тему «Безопасность и эффективность сочетанного введения комбинированных вакцин детям с нарушенным состоянием здоровья» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи для педиатрии - профилактика инфекционных заболеваний у детей с отклонениями в состоянии здоровья путем сочетанного введения вакцин, что имеет важное значение для здравоохранения.

Новизна, актуальность, высокий методический уровень, научная и практическая значимость диссертации 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв на диссертационную работу Коновалова И.В. обсужден и одобрен на заседании отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агенства» от «25» октября 2016 года, протокол № «10»

Руководитель отдела профилактики
инфекционных заболеваний
д.м.н., профессор С.М. Харит

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.
Тел.: (812)234-96-91
niidi@niidi.ru

Личную подпись д.м.н., проф. С.М. Харит заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
к.м.н., доцент В.М. Волжанин