

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Марусенко Ирины Михайловны
на диссертационную работу Наумцевой Марины Сергеевны «Оценка
иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной
пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом»,
представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология»**

Актуальность темы диссертации

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые начали применяться в медицине с начала XXI века, сделали существенный прорыв в современной ревматологии, позволили оптимизировать тактику терапии больных ревматическими заболеваниями (РЗ), улучшить контроль за их течением, а также прогноз и качество жизни больных РЗ, в частности пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Однако, активное внедрение данных препаратов сопровождалось значительным нарастанием числа коморбидных инфекций (КИ). В структуре КИ у больных РА лидирующее место занимают пневмонии (Пн), возбудителем которых чаще всего является *Streptococcus pneumoniae*. Большое количество антимикробных препаратов, частое их применение в амбулаторной и стационарной практике, и, как следствие, возрастание резистентности к ним со стороны микроорганизмов заставляют обратить пристальное внимание на вопросы профилактики инфекционных заболеваний в разных областях медицины, в том числе и в ревматологии.

Значимость данного вопроса подтверждена многочисленными рекомендациями международных и национальных ассоциаций (EULAR, ACR). В данных документах настоятельно рекомендовано проведение иммунизации пневмококковыми и противогриппозными вакцинами у больных РЗ, в частности РА. Не меньший интерес представляют вопросы иммуногенности вакцинации у пациентов РА, получающих различную терапию. Указывается на необходимость проведения дальнейших

многоцентровых проспективных исследований эффективности и переносимости вакцинации у пациентов с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани.

Таким образом, избранная автором тема исследования, посвященная изучению возможности применения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, является весьма актуальной.

Общая характеристика работы

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 11 отечественных и 100 иностранных литературных источников. Работа изложена на 100 страницах, иллюстрирована 29 таблицами и 8 рисунками.

Во введении автором показана актуальность исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Задачи соответствуют поставленной цели. Обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена обзору литературных данных по выбранной теме. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с интересом. Подробно анализируются общие вопросы, посвященные инфекциям в ревматологии в целом, и в частности пневмониям. Завершает обзор данные по вакцинации пациентов ревматологического профиля. В завершение данной главы автор вполне обосновано делает вывод о необходимости дальнейшей разработки проблемы КИ в ревматологии, а также подходов к диагностике, лечению и профилактике пневмоний. Именно такой скрупулёзный анализ литературных источников позволил автору обосновать необходимость данного исследования, целью которого явилось изучение возможности вакцинации пациентов РА, получающих различную терапию.

В главе 2 подробно изложены материал и методы исследования. В работу были включены 110 человек, в том числе 79 больных РА и 31 испытуемый контрольной группы. Срок наблюдения составил 1 год, в течение которого проведено 4 контрольных визита (1-исходно – вакцинация, затем через месяц, три месяца и 12 месяцев). Представлены критерии включения, исключения, клинико-демографическая характеристика пациентов. Большое внимание уделено характеристике 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины.

Для решения поставленных задач применялись современные методы обследования. Несомненным достоинством работы следует считать определение количества пневмококковых антител (АТ) методом иммунофлуоресценции у пациентов на каждом визите в течение годового срока наблюдения. При статистической обработке результатов использовались современные методы математической статистики.

Глава 3 посвящена изложению полученных результатов. В результате исследования показана достаточная иммуногенность и высокая безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. У больных РА констатирована выраженная иммунная реакция на вакцину в течение годового срока наблюдения, выражавшаяся в статистически значимом повышении уровня АТ и коэффициента постиммунизационного ответа (КПО) в сравнении с контрольной группой. Показано, что базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид), комбинированная терапия (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа+метотрексат), а также глюкокортикоиды значимо не влияют на постиммунизационный ответ у больных РА.

В результате проведенного моновариантного анализа, включавшего 21 признак, значимыми факторами риска негативного ответа на вакцину у больных РА через 12 месяцев наблюдения были отрицательные результаты на

промежуточных этапах контроля через один месяц (ОШ 5,47; 95 % ДИ 1,3–22,9) и через три месяца (ОШ 4,49; 95 % ДИ 1,6–12,7).

Автором убедительно показана безопасность применения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. За время наблюдения (1 год) не отмечено развития новых аутоиммунных заболеваний, а поствакцинальные реакции, возникшие в 33% случаев, регрессировали в течение суток без применения каких-либо дополнительных лечебных мероприятий. Индекс активности РА – DAS28 за годовой срок наблюдения претерпел значимое снижение.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами отечественной и зарубежной литературы. В целом, в главе проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично.

Материалы диссертации представлены в 13 публикациях, в том числе 7 статьях (5 из них - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования) и 6 тезисах. Основные результаты диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных ревматологических научных форумах, в силу чего они прошли широкую апробацию.

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

Достаточный объем исследуемой и контрольной групп, годовой срок наблюдения, применение современных методов обследования больных, тщательная статистическая обработка полученных результатов и их анализ позволяют признать обоснованными каждое положение диссертации, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором. Методы исследования, применяемые в диссертации, современны и адекватны,

полностью соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Результаты исследования полноценно представлены в графиках и таблицах.

Все результаты диссертационной работы, положения и выводы полностью соответствуют области исследования, в которой она проводилась.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Новизна полученных результатов заключается в том, что впервые в России показана достаточная иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА в сравнении с лицами контрольной группы. Доля «ответчиков» на вакцину к годовому сроку наблюдения среди больных РА составила 61%, в контроле – 70%. Впервые показано, что терапия базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат, лефлуномид), комбинированная терапия (ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа+метотрексат) значимо не влияют на постиммунизационный ответ у больных РА. Подтверждена безопасность вакцинации пациентов с РА: в течение годового срока наблюдения. Впервые констатирована значимая положительная динамика индекса активности РА - DAS28. По данным проведенного моновариантного анализа, включавшего 21 признак, впервые выявлены значимые факторы риска негативного ответа на вакцину у больных РА.

Полученные результаты имеют большое практическое значение, так как они будут способствовать активному внедрению вакцинопрофилактики инфекций нижних дыхательных путей у больных РА в широкую клиническую практику. Это позволит оптимизировать тактику лечения основного заболевания у данной категории пациентов. Результаты данной диссертационной работы внедрены к практику клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Также изложенные научные данные найдут свое применение

в учебном процессе при подготовке и повышении квалификации специалистов вышеуказанных профилей.

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

Диссертационная работа Наумцевой М.С. является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

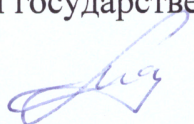
Принципиальных замечаний по диссертации не имеется.

Заключение

Диссертация Наумцевой Марины Сергеевны на тему «Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом», выполненная под руководством доктора медицинских наук Белова Б.С., является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи - возможность применения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, находящихся на различной терапии, что имеет существенное значение для ревматологии. По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Петрозаводский государственный университет»
доктор медицинских наук,
профессор



Марусенко Ирина Михайловна

« » апреля 2016

Подпись д.м.н., профессора Марусенко И.М. заверяю:

185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
Проспект Ленина, д. 33
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»
Тел. 8 (8814-2)71-10-01
e-mail: rectorat@petsu.ru, imarusenko@yandex.ru



Марусенко И.М.
ЗАВЕРЯЮ
Мышина Е.Ю.
04 2016 г.