

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Козлова Романа Сергеевича
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

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов.

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значимое влияние на течение и прогноз РА. В структуре КИ у больных РА лидирующее место занимают пневмонии (Пн). Факторами риска развития Пн являются не только высокая активность основного заболевания, но и проводимая иммуносупрессивная терапия. Высокая частота заболеваемости Пн ведет к осложнению подходов к терапии больных РА, возрастанию частоты обострений основного заболевания, ухудшению качества жизни.

Одной из актуальных проблем современной ревматологии является профилактика КИ, в особенности Пн. Этому вопросу посвящены национальные и международные рекомендации по вакцинации пациентов с системными воспалительными аутоиммунными заболеваниями. В данных рекомендациях подчеркивается необходимость применения пневмококковых и противогриппозных вакцин у больных РА. Также в этих документах указывается на необходимость проведения дальнейших многоцентровых исследований иммуногенности и безопасности 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 своевременной. Принимая во внимание участие в патогенезе заболевания специфических звеньев иммунной системы, а также особенности проводимой терапии данного контингента пациентов, вопросы иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, находящихся на различной терапии, представляются особенно актуальными.

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

Обоснованность и объективность полученных данных базируется на анализе достаточной по объему выборки больных РА (79 пациентов), а также комплексной методологической проработке организации исследования и осуществления всех необходимых статистических вычислений его этапов.

Проведенная вакцинация каждого больного на исходном визите, примененные современные методы обследования больных в течение годового срока наблюдения, тщательная статистическая обработка полученных результатов и их анализ, позволяют признать обоснованным каждое положение диссертации, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором. Результаты исследования полноценно представлены графическими изображениями и таблицами. Методы исследования, применяемые в диссертации, современны и адекватны, полностью соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующими актами о внедрении основных результатов в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Полнота изложений основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материалы диссертации достаточно представлены в публикациях: 13 печатных работ, в том числе 7 статей (5 из них - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования).

Общая характеристика работы

Диссертация написана по традиционному плану. Работа изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 11 отечественных и 100 зарубежных источников. Диссертационная работа подробно и детально иллюстрирована 29 таблицами и 8 рисунками. Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи работы сформулированы четко, задачи исследования соответствуют поставленной цели. Обоснованы научная новизна, практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена анализу литературных данных по теме исследования. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с интересом и подробно рассматривает вопросы, касающиеся частоты КИ у больных ревматическими заболеваниями, пневмоний, а также профилактики КИ у данного контингента больных посредством вакцинации. Автором анализируются в основном те источники литературы, которые имеют непосредственное отношение к цели и задачам исследования, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования. В главе «Материалы и методы» охарактеризована группа больных и лиц здорового контроля, включенных в исследование, дано описание 23-валентной

полисахаридной пневмококковой вакцины, а также комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования. Автором введено понятие «коэффициент постиммунизационного ответа» (КПО), определяемый как отношение содержания пневмококковых антител (АТ) на II, III, IV визитах к исходному. Описание статистических методов, примененных автором, также достаточно полно и ясно. Необходимо отметить, что выбор статистических методов адекватен поставленным задачам, что позволяет судить о достоверности полученных результатов.

В главе диссертационной работы, посвященной собственным результатам исследования, в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. 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 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).

Применение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА безопасно. За время наблюдения (1 год) не было отмечено развития новых аутоиммунных заболеваний, а возникающие в 33% случаях поствакцинальные реакции 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.

Выводы хорошо обоснованы, гармонично вытекают из поставленной цели исследования, полностью соответствуют полученным данным. Практические рекомендации сформулированы четко и конкретно.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается большим объёмом клинического материала (79 больных РА, 31 лицо контрольной группы), комплексным и многоплановым обследованием больных, а также проведенным современным и информативным статистическим анализом.

Достоверность результатов подтверждается ещё и тем, что изложенные в диссертации положения построены на известных, проверяемых фактах и не противоречат опубликованным ранее работам других авторов по данной тематике (Каретанович М.С. и соавт. (2013 год), Kivitz A.J. и соавт. (2014 год), Ниа С. и соавт. (2014 год) и др.). В отличие от других работ, в данном исследовании впервые в России изучена иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, находящихся на различной терапии. Таким образом, научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Автором 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 влияет на постиммунизационный ответ у больных РА. Подтверждена безопасность вакцинации пациентов с РА: в течение годового срока наблюдения, констатирована значимая положительная динамика индекса активности РА - DAS28. По данным проведенного моновариантного анализа, включавшего 21 признак, выявлены значимые факторы риска негативного ответа на вакцину у больных РА.

Диссертационная работа имеет четко выраженную практическую значимость. Полученные результаты будут способствовать активному внедрению вакцинопрофилактики инфекций нижних дыхательных путей у больных РА в широкую клиническую практику. Это позволит оптимизировать тактику лечения основного заболевания у таких пациентов.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в широкую клиническую практику врачей различных специальностей, в первую очередь, ревматологов и терапевтов. Полученные 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 данной научной работы в полной мере соответствует поставленным цели и задачам, научным положениям, вынесенным на защиту.

Основные результаты диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных ревматологических научных форумах, в силу чего они прошли широкую апробацию.

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, а именно: показана 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», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Директор НИИ антимикробной химиотерапии
Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего профессионального
образования «Смоленский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор



Козлов Роман Сергеевич

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д.28
ГБОУ ВПО «Смоленский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Тел. +7 (4812)450602
e-mail: adm@smolgmu.ru, roman.kozlov@antibiotic.ru

Подпись <u>Козлова Р.С.</u>
_____ заверяю
Начальник управления кадров Смоленского государственного медицинского университета <u>О.И. Мазурова</u>
«04» апреля 2016 г.

