

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Таточенко Владимира Кирилловича
на диссертационную работу Кочетовой Екатерины Олеговны
“Характеристика иммунного ответа через 10 и более лет после вакцинации
против гепатита В”, представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и
3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы диссертации

Впечатляющие успехи программ вакцинации против гепатита В, достигнутые в нашей стране и других странах мира не должны заслонять «остаточные» проблемы, мешающие достижению статуса элиминации этой инфекции. Прежде всего, это проблема носительства (неактивной инфекции) и хронического гепатита этой этиологии, не поддающаяся столь же быстрому решению, как и острый гепатит В.

Другой аспект – группы риска по заражению гепатитом В – к ним относятся иммунодефицитный контингент, лица на хроническом диализе, члены семей, где есть источник гепатита В. В условиях, когда существующие вакцины гепатита В обеспечивают менее, чем 100%-ю сероконверсию, остро возникает вопрос о дополнительных вакцинных дозах; соответствующие рекомендации для групп риска содержатся в большинстве документов по проведению вакцинации против гепатита В.

В этой проблеме особое место занимают медицинские работники, большинство которых в нашей стране были привиты в детстве. С течением времени титры поствакцинальных антител снижаются, так что на каком-то этапе у значительного процента привитых они снижаются ниже протективного уровня, повышая риск инфицирования (особенно массивного)

при контактах с носителями HBsAg. А частота встречи и «теснота» встречи с ними у медработников намного выше, чем среди всего населения. Решение на этом пути требует изучения ряда вопросов: в каком возрасте начинается существенное снижение поствакцинальных титров анти-HBs-антител; будет ли достаточно выраженным иммунный ответ на бустерную дозу, введенную через ≈ 20 лет после первичной вакцинации; нужна ли предварительная оценка титров антител перед введением бустера; реакция прививаемых на введение бустера.

Эти задачи были поставлены диссертантом, поскольку их решение – ключевое в достижении цели работы – обосновании необходимости дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации. Они соответствуют задачам оптимизации Национального календаря прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям на основе данных доказательной медицины.

Научная новизна

Новизна полученных результатов и их достоверность не вызывают сомнений. Важным выводом (вывод 1) диссертации явилось доказательство 100%-й эффективности первичного курса вакцинации против гепатита В: у всех испытуемых, независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клинико-лабораторные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали маркеры инфицирования – HBsAg и anti-HBcor, DNA HBV. Этот факт важен при определении необходимости, возраста и факторов риска ревакцинации.

Диссертантом был показан более высокий процент уровней антител < 10 МЕ/л в более старшей возрастной группе подростков, однако разница (более 10%) оказалась при данном числе наблюдений недостоверной. Более высокий процент низких уровней антител был получен и в группах студентов

18-22 лет, что ставит вопрос о повышении достоверности данных при объединении всех групп; была ли у диссертанта попытка рассмотреть этот вопрос на всей совокупности наблюдений?

Очень интересный и важный факт получен при сравнении, поствакцинального иммунитета у студентов медицинских и немедицинских институтов. Более низкие значения титров антител (как и больший процент лиц с их низким уровнем) автор интерпретирует как следствие высокого тренда истощаемости anti-HBs антител у студентов медиков. Пробовала ли диссертант сопоставить титры антител у студентов 1-2-х и более старших курсах в каждой группе студентов, что могло бы подтвердить наличие данного тренда?

Проведение ревакцинации студентов показало быструю (через 1 месяц) выраженную реакцию у большинства; 2 студентов, отреагировали только через 3 месяца и лишь 1 студент не отреагировал совсем. Эти данные, а также отсутствие значимых побочных реакций указывают на эффективность и безопасность ревакцинации без предварительного исследования уровня антител.

Диссертация написана по традиционной схеме, снабжена необходимыми таблицами и графиками, все ее выводы обоснованы данными исследования.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Представленные автором результаты имеют существенную практическую значимость. На основании определения у обследуемых уровня anti-HBs антител, определены группы риска, нуждающиеся в дополнительном введении дополнительной дозы иммунизирующего антигена в виде рекомбинантной вакцины (ревакцинация) у лиц, вакцинированных

против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме.

Автором обоснована необходимость введения бустерной дозы рекомбинантной вакцины через 10 и более лет лицам, вакцинированным против гепатита В на первом году жизни по стандартной схеме, без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Достаточный объем проведенных исследований, грамотная интерпретация результатов позволили автору сделать обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам работы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа иллюстрирована большим количеством рисунков, таблиц, выполнена на материале с применением современных методов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации опубликовано 3 печатных работы, полностью отражающих основную идею диссертационного исследования, в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Диссертация изложена построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания больных и методов обследования, статистической обработки, главы собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы. Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора. Обзор литературы содержит данные об эпидемиологических аспектах

вирусного гепатита В и истории его специфической профилактики в РФ. Приведенные данные показывают, наряду с успехами, важность дальнейшего совершенствования иммунопрофилактики этой инфекции.

Во второй главе «Материалы и методы исследований», автором четко дано подробное описание пациентов, представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, методы обследования и статистическая обработка данных.

В третьей главе подробно представлены результаты собственных исследований. Автором достаточно полно написан раздел об уровне антител к гепатиту В в разные сроки после первичной вакцинации, в том числе у студентов-медиков в разных странах. Этот материал убеждает в необходимости более систематично разработать вопрос о целесообразности и сроках проведения ревакцинации против ГВ.

Низкие уровни антител через много лет после вакцинации, интерпретируемые антивакцинальным лобби как признак неэффективности вакцинации – не синоним отсутствия иммунитета. Автору следовало бы привести данные о поствакцинальном иммунитете к гепатиту В в развивающихся странах, в которых показано, что заражение вирусом (наличие анти НВе и/или НВс антител) даже после снижения уровня поствакцинальных антител ниже определяемого не всегда приводит к развитию инфекции (отсутствие НВs-антител и ДНК вируса).

В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации, это указывает на умение Кочетовой Е.О. делать правильные выводы и ставить будущие вопросы.

Автором приложены большие усилия для верификации факта вакцинации, а также проведения инвазивных вмешательств как фактора

риска инфицирования гепатитом В. Дизайн исследования был адекватен для решения поставленных автором задач. Подробная характеристика подростков и студентов, использованные критерии включения и исключения, как и подробно описанные автором лабораторные методики, не оставляют сомнений в достоверности результатов.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова» ДЗМ, Центра вакцинопрофилактики «Диавакс». Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

Заключение.

Диссертационная работа Кочетовой Екатерины Олеговны на тему «Характеристика иммунного ответа через 10 и более лет после вакцинации против гепатита В», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Шамшевой Ольги Васильевны и доктора медицинских наук, доцента Полеско Ирины Васильевны, представляет собой законченное самостоятельное научно-квалификационное исследование, в котором решена важная научная задача длительности и эффективности поствакцинального иммунитета к гепатиту В и целесообразности, эффективности и безопасности ревакцинации, имеющая большое как теоретическое, так и практическое значение.

Диссертация Кочетовой Е.О. по своей форме и научному содержанию соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными

Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021г., № 1539 от 11.09.2021г., № 1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кочетова Екатерина Олеговна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Главный специалист методического отдела
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.21. Педиатрия)

« 19 » 01 2024 г.


Таточенко Владимир Кириллович

Подпись д.м.н., профессора
Таточенко В.К. «заверяю»,
Ученый секретарь ФГАУ
«НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России, д.м.н.,
профессор РАН




Винярская Ирина Валериевна

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, пр-кт Ломоносовский, д.2, стр.1; 8(495) 967-14-20; e-mail: tatovk@yandex.ru