

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сидоренко Сергея Владимировича на диссертационную работу Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по специальности 14.01.22 – «Ревматология»

Актуальность темы диссертации

Среди пациентов с системными ревматическими заболеваниями (РЗ) инфекции являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода. Факторами риска коморбидных инфекций (КИ) разными авторами предложено считать активность и длительность РЗ, получаемую больным иммуносупрессивную терапию, сопутствующие заболевания. При этом в структуре КИ лидирующее место занимают инфекции респираторного тракта, в том числе пневмонии и грипп. Высокая частота заболеваемости респираторными инфекциями ведет к осложнению подходов к курации больных РЗ, возрастанию частоты обострений основного заболевания, ухудшению качества жизни.

Одной из актуальных проблем современной ревматологии является профилактика КИ. Этому вопросу посвящены международные и национальные рекомендации по вакцинации пациентов с РЗ, в том числе пациентов с ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС). В данных рекомендациях подчеркивается необходимость применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ и дальнейшее изучение этой проблемы.

Таким образом, избранная автором тема исследования, посвященная изучению возможности применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ, а также изучению частоты, спектра и факторов КИ у этих больных, является весьма актуальной. Принимая во внимание участие в патогенезе специфических звеньев иммунной системы, а также особенности проводимой терапии данного контингента пациентов, вопросы иммуногенности и безопасности вакцинации у пациентов РЗ, находящихся на различной терапии, представляется особенно актуальным.

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

Обоснованность и объективность полученных данных базируется на анализе достаточной по объему выборки (245 пациентов в первой части исследования, 141 и 72 – во второй и третьей, соответственно), а также комплексной методологической проработке организации исследования и осуществления всех необходимых статистических вычислений его этапов.

Проведенное тщательное обследование каждого больного, применение современных лабораторных методов обследования, 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

По материалам диссертации опубликованы 20 печатных работ, включая 4 оригинальных статьи по собственным данным в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ, 8 литературных обзоров и 12 тезисов.

Общая характеристика работы

Диссертация написана по традиционному плану. Работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 10 отечественных и 131 зарубежных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 29 таблицами и 6 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 и спектра КИ у больных РЗ, различных факторов риска КИ, включая применение антиревматической терапии, а также вопросы вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции у данного контингента больных. 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» охарактеризованы три исследуемые группы согласно трем частям исследования, дано подробное описание 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины и трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа, а также всего комплекса методов обследования и сбора данных. Автором создана подробная и структурированная анкета для получения данных о частоте и спектре КИ у больных РЗ. 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 были определены доминирующие в спектре КИ, выявлены их факторы риска, в том числе получаемая пациентом иммуносупрессивная терапия, длительность заболевания, сопутствующая патология, и определена частота серьезных инфекций. Показано, что инфекции приводят к обострению РЗ, что обосновывает необходимость профилактики возникновения инфекций у таких больных. Автором продемонстрировано, что существенная доля инфекций приходится на пневмонии и грипп, что делает крайне актуальной вакцинопрофилактику этих инфекций у больных РЗ. Автором показана высокая иммуногенность и клиническая эффективность трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа у больных РА и АС. За весь период наблюдения не отмечалось эпизодов гриппа или гриппоподобной инфекции. «Ответчиками» на вакцину были 68% больных РА, 78,5% больных АС, и 75% лиц контрольной группы. Показано, что базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и глюкокортикоиды значимо не влияют на иммунный ответ у больных РА и АС. Автором продемонстрированы данные, свидетельствующие о длительно сохраняющемся иммунитете после иммунизации 23-

валентной пневмококковой вакциной у больных РА. Так, к пятилетнему сроку наблюдения иммунитет сохранялся у 68,3% больных. В работе констатирована безопасность применения обеих вакцин, как краткосрочная, определяемая невысокой частотой и самостоятельным разрешением всех поствакцинальных реакций, так и длительная, определяемая отсутствием обострений РЗ после вакцинации по индексам DAS28 и BASDAI и лабораторным маркерам воспаления, а также отсутствием развития новых аутоиммунных феноменов на протяжении всего срока наблюдения.

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 (458 человек), комплексным и многоплановым обследованием больных, а также проведенным современным и информативным статистическим анализом.

Достоверность результатов подтверждается и тем, что изложенные в диссертации положения построены на известных, проверяемых фактах и не противоречат опубликованным ранее работам других авторов по данной тематике. В данном исследовании впервые в России определен спектр инфекций, характерный для больных системными ревматическими заболеваниями, факторы риска этих инфекций, связанные как с особенностями самого РЗ, так и с получаемой иммуносупрессивной терапией, обоснована вакцинация пациентов с РЗ против гриппа и пневмококковой инфекции. Автором впервые изучены отдалённые результаты вакцинацией 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной у больных РА. Доля «ответчиков» к пятилетнему сроку наблюдения составила 68,3%, при этом впервые показано, что терапия метотрексатом значительно снижает иммунный ответ на вакцину к указанному сроку наблюдения. Автором впервые в РФ изучены результаты применения инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа у больных РА и АС. Иммуногенность вакцины

была высокой и сравнимой с таковой в контрольной группе. При этом показано, что получаемая больным терапия базисными препаратами и ингибиторами ФНО α не оказывает влияния на иммунный ответ. Подтверждена безопасность применения обеих вакцин. Таким образом, научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Диссертационная работа имеет четко выраженную практическую значимость. Полученные результаты будут способствовать активному внедрению вакцинопрофилактики инфекций дыхательных путей у больных РА и АС 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 Бухановой Д.В. является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Содержание данной научной работы в полной мере соответствует поставленным целям и задачам, научным положениям, вынесенным на защиту.

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

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется. В качестве пожелания автору можно порекомендовать в дальнейших исследованиях изучить длительность иммунитета к отдельным полисахаридам, входящим в состав 23-валентной пневмококковой вакцины.

Заключение

Диссертационная работа Бухановой Дарьи Валерьевны «Коморбидные инфекции при системных ревматических заболеваниях: частота, структура, профилактика»,

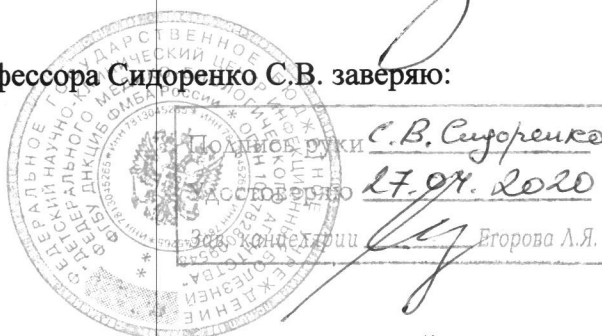
выполненная под руководством доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, а именно: изучены частота, спектр и факторы риска инфекций у пациентов с системными РЗ, показана возможность применения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, и трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа у больных РА и АС, что имеет существенное значение для ревматологии. По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - Ревматология.

Руководитель отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии
ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства»
доктор медицинских наук,
профессор

Сидоренко С.В.

Подпись д.м.н., профессора Сидоренко С.В. заверяю:



Адрес: ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.
Тел.: +7 (812) 234-60-04, +7 (963) 316-08-08
Email: niidi@niidi.ru , sidorserg@gmail.com