

ФМБА РОССИИ

УТВЕРЖДАЮ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней
Федерального
медико-биологического агентства»
(ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)
адрес: 197022, Санкт-Петербург
ул. Профессора Попова, д.9
тел. (812) 234-60-04 факс (812) 234-9691
e-mail: niidi@niidi.ru; nii_detinf@fmbamail.ru
ОКПО 01966495, ОГРН 1037828009548
ИНН/КПП 7813045265 / 781301001

30.04.2021 № 01-21/550-1
на № от

Заместитель директора по научной
работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства»
Заслуженный деятель науки
Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор



Н.В. Скрипченко

«30» апреля 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Ломоносовой Алены Вячеславовны на тему «**Эпидемиологические особенности и основные направления надзора и профилактики коклюша на современном этапе**», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология

Актуальность темы исследования

Коклюш сохраняет свою актуальность для всех регионов мира, несмотря на многолетнюю реализацию массовой иммунизации детей. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости коклюшем в разных странах мире, вне зависимости от применяемых цельноклеточных или бесклеточных коклюшных вакцин. Проводимые эпидемиологические исследования в странах Европы, США, Австралии и др., показали, что высокие показатели заболеваемости отмечаются не только в группе детей первого года жизни, еще не получивших полного курса прививок, но и среди детей дошкольного, школьного возраста, подростков и взрослых, которые являются источником инфекции для детей раннего возраста. Это послужило основанием для рекомендаций ВОЗ о необходимости возрастных ревакцинаций, иммунизации беременных, кокон-иммунизации. В нашей стране, по данным официальной статистики, представленной в Государственных докладах о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения, преобладает заболеваемость у детей до 14 лет, а среди них у детей

до 1 года. В то же время рядом исследователей (И.В. Михеева и соавт., 2019, И.В. Бабаченко и соавт., 2019,2020, О.В. Йозефович, 2021) отмечают рост заболеваемости коклюшем школьников, ранее полностью привитых, и подчеркивают, что по данным ПЦР-диагностики основным источником при заражении детей раннего возраста являются члены семьи. Отмечаемое расхождение результатов отдельных исследований и официальных статистических показателей обусловлено трудностью диагностики легких и атипичных форм у представителей старших возрастных групп с одной стороны и отсутствием настороженности врачей в отношении возможности заболевания коклюшем у ранее. Необходимость оценки уровня заболеваемости коклюшем в разных возрастных группах для совершенствования системы специфической профилактики этой инфекции в нашей стране определило актуальность проведенного исследования и его научно-практическую значимость.

Целью являлось разработать и научно обосновать направления оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики коклюша на основе современных эпидемиологических особенностей коклюшной инфекции в Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В результате работы автором показано, что в Российской Федерации происходит изменение эпидемиологических тенденций в заболеваемости коклюшем: при сохраняющемся высоком показателе заболеваемости в группе до 1 года, контингентами наибольшего риска являются дети старше 7 лет. Выявлена тенденция к увеличению заболеваемости детей 3-6 лет, что определяется нарушением графика ранее проводимых прививок. Установлено, что 95% детей, заболевших коклюшем (по данным Москвы), привиты с нарушением сроков регламентированных национальным календарем профилактических прививок. Увеличение интервалов между второй, третьей прививкой и ревакцинацией более чем на 4 и 5 месяцев повышает риск заболеть коклюшем у детей в возрасте до 6 лет более чем в 20 раз. Разработанная диссертантом, в соавторстве с доктором физико-математических наук Герасимовым А.Н., математическая модель показала, что реальный уровень заболеваемости коклюшем в Российской Федерации в 70–100 раз выше, чем регистрируется сейчас, причем заболеваемость коклюшем детей до 17 лет выше, чем у взрослых в 3–4 раза. Данная модель позволяет оптимизировать эпидемиологический контроль коклюшной инфекции.

Полученные данные послужили обоснованием предложений по включению в национальный календарь профилактических прививок

Российской Федерации ревакцинации против коклюша детей в возрасте 6–7 лет, подростков в 14 лет и взрослых каждые 10 лет. Рассчитана экономическая эффективность рекомендованной программы вакцинации населения, превышающая 1 млрд рублей в год.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные автором результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о проблеме вакцинопрофилактики коклюша в Российской Федерации. Показано, что соблюдение сроков вакцинации в раннем возрасте, полноценность схемы иммунизации будет способствовать снижению заболеваемости детей дошкольного и младшего школьного возраста за счет формирования напряженного поствакцинального иммунитета. Теоретическая и практическая значимость работы определяется предложенными принципами совершенствования системы эпидемиологического надзора для снижения заболеваемости коклюшем совокупного населения с использованием математической модели, позволяющей оценить недовыявленную заболеваемость у лиц старшего возраста, а также ведением бустерных доз вакцины для детей 6-7 лет, 14 лет и для взрослых каждые 10 лет.

Внедрение в практику результатов исследования обеспечит обоснованность управленческих решений по профилактике коклюшной инфекции.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования использованы при подготовке проекта «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года», руководства «Тактика формирования приверженности вакцинопрофилактике» (под ред. Н. И. Брико. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 168 с. : ил. – (Серия «Тактика врача»)).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах:

– эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),

– медицинской информатики и статистики Института цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Достоверность и обоснованность основных положений, результатов исследования и выводов

Достоверность полученных результатов диссертационной работы Ломоносовой А.В. обусловлена достаточным объемом выборки (6003 случая

коклюша), тщательным формированием изучаемых групп согласно критериям. В работе использованы эпидемиологический и статистический методы исследования. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 20.0.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (из них 1 статья в научном издании, индексируемом Scopus, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций).

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат выполнен в соответствии с требованиями, оформлен грамотно, отражает содержание диссертационной работы.

Структура и содержание работы

Диссертационная работы Ломоносовой А.В. выполнена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 270 источников (101 работа отечественных авторов и 169 иностранных авторов) Текст изложен на 201 странице компьютерного набора, иллюстрирован 57 рисунками и 25 таблицами. Материал изложен лаконично, хорошим научным языком

В первых главах собственных исследований проведен анализ заболеваемости коклюшем, охвата профилактическими прививками и своевременности вакцинации. Показано, что эпидемиологическими особенностями коклюша в настоящее время являются рост заболеваемости во всех возрастных группах и сохранение сезонности и периодических подъёмов заболеваемости. Автором показано, что по официальным данным охват детского населения Российской Федерации профилактическими прививками от коклюша соответствует требуемым 95%, а в некоторых регионах приближается к 100%, но при этом своевременно на первом году жизни вакцинировано менее 50% детей, а необходимый уровень достигается только к двум годам. Такая же ситуация обстоит и с охватом ревакцинаций детей двух лет от коклюша, что способствовало повышению заболеваемости коклюшем в России.

Оценка качества вакцинации против коклюша в детском возрасте среди заболевших коклюшем в Москве, выявила, что у 95% детей, заболевших

коклюшем, график вакцинации был нарушен, 25% заболевших коклюшем детей не имели в анамнезе ни одной прививки. Из них не были привиты по причине отказа родителей 45%. Значимую долю среди причин отсутствия вакцинации занимают медицинские отводы – 20%.

Оценка связи между заболеванием коклюшем у привитых детей и наличием нарушений в схеме иммунизации (сроках начала вакцинации, интервалов между последующими дозами) проведена с помощью наблюдательного аналитического эпидемиологического исследования с применением метода «случай-контроль» по материалам 300 историй развития ребенка (форма № 112/у) и 300 карт профилактических прививок (форма № 063/у) детей в возрасте до 14 лет. Установлено, достоверное влияние ($p < 0,001$) имеет увеличение сроков введения третьей дозы вакцины и ревакцинирующей дозы более чем на 4 и 5 месяцев.

Для выявления причин недостаточного выявления диагноза коклюш у детей старшего возраста и взрослых проанализированы методы применявшейся лабораторной диагностики в медицинских организациях г. Москвы, г. Красногорска и г. Звенигорода. При анализе 6003 подтвержденных случаев коклюша в г. Москве за 2012–2017 гг. выявлено, что в группе детей до 1 года (1132 случая) метод ПЦР используется в 37% случаев, а в 30% случаях диагноз был установлен клинически. В группе детей 1–2 года в 26% применяют бактериологическое исследование, при этом в 78% случаев результат отрицательный. Значительную долю занимают серологические методы: от 57% в группе 3–6 лет до 78% в группе 15–17 лет. При том, что стандартным методом, рекомендованным санитарными правилами является ПЦР в первые три недели заболевания. Это приводит к недооценке частоты заболевания в старших группах и свидетельствует о поздних сроках обследования при подозрении на коклюш и наличии очагов.

При анализе предполагаемого источника инфекции выявлена распространенность семейных очагов и очагов в общеобразовательных и дошкольных учреждениях.

Созданная математическая модель эпидемического процесса коклюшной инфекции показала, что при длительности эпидемиологического цикла 3–5 лет, контактное число (R_0) при коклюше находится в диапазоне 6–16. При существующей схеме вакцинации, с учетом реальной эффективности вакцины и полученным при анализе модели оценкам уровня защищенности естественным иммунитетом, текущая величина контактного числа (R_0) должна быть около $3 \pm 0,5$. В этом случае заболеваемость должна была быть лишь в 3–5 раз ниже того уровня, который был в довакцинальный период или в 70–100 раз выше, чем регистрируется сейчас. По официальным данным

заболеваемость детей сейчас примерно в 100 раз больше, чем взрослых, но на основании математического моделирования получено, что соотношение дети/взрослые в структуре заболевших на уровне 100 возможно лишь при высокой активности механизма передачи, то есть контактном числе выше 14. При условии одинаковой выявляемости случаев коклюша у детей и взрослых заболеваемость коклюшем детей должна быть в 3–4 раза выше, чем у взрослых. Поскольку это соотношение более 100, это говорит о том, что коклюш (по крайней мере, у взрослых) практически не выявляется. Данный анализ подтвердил необходимость включения разработанной модели в систему эпид.надзора, для оценки качества выявления коклюша у подростков и взрослых.

Для формирования предложений по совершенствованию системы профилактики коклюша, был проведен анализ существующих стратегий вакцинации в мире и влияние внедрения изменений в программу вакцинации на заболеваемость коклюшной инфекцией.

По результатам исследования были сформулированы предложения по оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики коклюшной инфекции в Российской Федерации. Предложено три составляющие: сбор информации о всех случаях подозрения на коклюш (учет отрицательных лаб. исследований, обследование контактов), прививочном анамнезе для всех случаев коклюша, результатах–серомониторинга за состоянием иммунитета населения; эпидемиологический анализ: заболеваемости, очаговости, связи случаев, изменение свойств возбудителя коклюша, коллективного иммунитета, своевременность по каждой дозе, охваты, в т.ч в 7, 14 лет, взрослых, оценка качества вакцинопрофилактики коклюша (анализ причин отсутствия вакцинации); принятие решений: стратегических (внедрение вакцинопрофилактики от коклюша среди старших возрастных групп),– тактических (выбор вакцины и схемы проведения прививок от коклюша), управленческих (внедрение новых форм и методов эпидемиологического надзора за инфекцией (мониторинг генотипа возбудителя коклюша).

Обсуждение полученных результатов проведено с привлечением литературных ссылок, что позволило убедительно интерпретировать собственные данные. В диссертации нашли решение все поставленные задачи. Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

При общей положительной оценке необходимо отметить, что в работе имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, которые не носят принципиального характера и не снижают общей ценности

проделанной работы. Принципиальных замечаний к работе А.В. Ломоносовой нет.

Заключение

Диссертационная работа Ломоносовой Алены Вячеславовны на тему «Эпидемиологические особенности и основные направления надзора и профилактики коклюша на современном этапе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по научному обоснованию оптимизации эпидемиологического надзора за коклюшем в Российской Федерации, включая внедрение возрастных ревакцинаций и методов математической оценки активности эпид.процесса.

Диссертационная работа по объему исследования, новизне и достоверности полученных результатов, выводов, научной и практической значимости соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом Ректора Университета №0094/3 от 31.01.2020, а ее автор – Ломоносова Алена Вячеславовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Ломоносовой А.В. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 4 от 29 апреля 2021 г.).

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующая научно-исследовательским отделом
вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России  Харит Сусанна Михайловна

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9
Тел.: +7 (812) 234-96-91
e-mail: niidi@niidi.ru

Подпись профессора С.М. Харит заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Канд.мед.наук доцент


В.М. Волжанин